Kritische Betrachtungen zur Sarkoidose (Morbus Boeck) im Kiefer-/Gesichts-Bereich

---

von

Heinz Herold

aus Nürnberg

1967

1967 № 191

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535718_0033

Aus der Abteilung für Kieferchirurgie
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkranke
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt

Kritische Betrachtungen zur Sarkoidose (Morbus Boeck) im Kiefer-/Gesichts-Bereich

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Heinz Herold
aus Nürnberg

Erlangen-Nürnberg 1967

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Prof. Dr. Dr. H. Schüle

Korreferent: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt

Dekan: Prof. Dr. K.A. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juli 1967

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

II. PROBLEMSTELLUNG

III. HISTORISCHE ENTWICKLUNG DES KRANKHEITSBEGRIFFES "SARKOIDOSE"

IV. PATHOHISTOLOGIE DER SARKOIDOSE
- A) Übersicht über die Pathohistologie der Sarkoidose
- B) Einzelelemente des histologischen Bildes
  - 1.) Epitheloidzellen
  - 2.) Riesenzellen
  - 3.) Fremdeinschlüsse in Riesenzellen
  - 4.) Zentrale Nekrose bzw. zentrale Nekrobiose
  - 5.) Hyalinisierung und Fibrose des Granuloms

V. DEFINITION UND KLINIK DER SARKOIDOSE

VI. ÄTIOLOGIE DER SARKOIDOSE
- A) Die Sarkoidose als polyätiologisches Syndrom
  - 1.) Die Sarkoidose als allergisch-hyperergische Reaktion
  - 2.) Die Sarkoidose als Reaktionskrankheit
- B) Ältere Theorien
  - 1.) Virustheorie
  - 2.) Manifestationsform der Lepra
  - 3.) Manifestationsform der Syphilis
  - 4.) Mykotische Theorie
- C) Die Sarkoidose als Krankheitseinheit durch ein unbekanntes Agens
- D) Die Sarkoidose als atypische Tuberkulose
  - 1.) Nachweis von Tuberkelbazillen
  - 2.) Gleichzeitiges Vorkommen, bzw. wechselnde Folge von Morbus Boeck und Tuberkulose
  - 3.) Nachweis von Tuberkulose-Antikörpern
  - 4.) Histologisches Bild der epitheloidzelligen Tuberkulose

5.) Entstehung von Sarkoiden nach BCG-Impfungen und Injektionen von toten oder lebenden Tuberkelbazillen

6.) Klinische Unterschiede zwischen Sarkoidose und Tuberkulose

7.) Tuberkuloseexposition

8.) Altersverteilung

9.) Epidemiologie von Sarkoidose und Tuberkulose

10.) Unwirksamkeit von Tuberkulostatika

11.) Lysogene Umwandlung von Mykobakterien

VII. IMMUNOLOGIE DER SARKOIDOSE

1.) Tuberkulinreaktion

2.) Zirkulierende Antikörper, Vermehrung der Gammaglobuline

3.) KVEIM-Test

VIII. THERAPIE DER SARKOIDOSE

1.) Ältere Behandlungsmethoden

2.) Moderne Behandlungsprinzipien

3.) Tuberkulostatika

4.) Kortikosteroide bzw. ACTH

5.) Kombinierte Therapie

6.) Weitere Behandlungsmethoden

7.) Therapie der Haut- und Schleimhautsarkoidose

a) Allgemeintherapie

b) Lokale Maßnahmen

8.) Therapie der Pseudosarkoide

IX. PROGNOSE DER SARKOIDOSE

X. SARKOIDOSE IM KIEFER-/GESICHTS-BEREICH

1.) Prozentuale Häufigkeit des Organbefalls

2.) Klinisches Bild der Sarkoidose im Kiefer-/Gesichts-Bereich

3.) Literaturangaben über Sarkoidosefälle im Kiefer-/Gesichts-Bereich

a) Sarkoidose der Nase, des äußeren Mundes und der Augenlider,

b) Sarkoidose im Bereich der Mundhöhle

Lippen, Mundschleimhaut
Harter und weicher Gaumen
Gingiva
Zunge
Tonsillen

c) Sarkoidose im Bereich der submandibulären Lymphknoten
d) Sarkoidose der Mandibula, Maxilla
e) Sarkoidose der Nasennebenhöhlen
f) Sarkoidose der Schädelknochen
g) Sarkoidose in Narben
h) Sarkoidose der Speichel- und Tränendrüsen
i) Exophthalmus bei Sarkoidose

XI. DISKUSSION

XII. ZUSAMMENFASSUNG

XIII. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Die Sarkoidose (Morbus BOECK) und die sarkoidähnlichen Reaktionen treten auch im Kiefer- und Gesichtsbereich auf. Gerade in dieser Region ist im Hinblick auf die Therapie die Differentialdiagnose von besonderer Bedeutung, weil nicht selten sarkoidähnliche Reaktionen verschiedener Ursache (Fremdkörperreaktion, spezifische Erkrankungen usw.) beobachtet werden. Umso überraschender ist, daß sich in der einschlägigen Literatur bisher nur vereinzelte Mitteilungen, jedoch keine kritischen Betrachtungen zu diesem Problem finden. Im folgenden werden deshalb die sich für die Kieferchirurgie ergebenden Probleme kritisch untersucht.

II. PROBLEMSTELLUNG

Unter dem histologischen Bild der Epitheloidzell-Granulomatosen (LEITNER (1949)) kann sich u.a. eine Tuberkulose, ein Fremdkörpergranulom oder die Allgemeinerkrankung Sarkoidose verbergen. Das histologische Bild dieser verschiedenen Erkrankungen kann sich so ähneln, daß u. U. aus dem morphologischen Bild keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann.

Die T u b e r k u l o s e kann in typischen Fällen von der Sarkoidose durch den Aufbau der Tuberkel abgegrenzt werden. Der klassische Tuberkel zeigt fast immer eine zentrale Verkäsung, einen ausgeprägten Lymphozytenwall und vorwiegend radiär angeordnete und relativ kleine Epitheloidzellen. Am Rande finden sich Langhanssche Riesenzellen und um die Tuberkel eine herdförmige, entzündliche Reaktion des umgebenden Gewebes. Das histologische Bild ist durch das Nebeneinander von Tuberkeln verschiedener Größe und Entwicklungsstadien charakterisiert.

Es werden jedoch nicht nur nicht verkäsende, produktive Tuberkulosen, die reine Epitheloidzell-Granulome erzeugen, beobachtet. Im Rahmen einer Lymphknoten-Tuberkulose werden bei der sog. "großzelligen Tuberkulose" Tuberkel mit reichlich Epitheloidzellen gefunden, die keines der obigen Kriterien aufweisen. Sowohl die Hauttuberkulose, als auch die Lymphknotentuberkulose kann unter chemotherapeutischer Behandlung über ein der Sarkoidose ähnliches Stadium abheilen (EHRING (1965)).

Bei F r e m d k ö r p e r g r a n u l o m e n finden sich häufig kristalline oder amorphe intrazytoplasmatische Fremdkörpereinschlüsse in oft voluminösen Epitheloid- und Riesenzellkonglomeraten. Riesenzellen, meist vom Fremdkörpertyp, sind in großer Zahl zu finden. In den Granulomen werden häufig Histiozyten und ein gut ausgeprägter lymphozytärer Randsaum beobachtet.

Eine Differentialdiagnose zwischen einem Fremdkörpergranulom und einer Sarkoidose ist aus dem histologischen Bild manchmal kaum möglich, wenn sich eine Sarkoidose mit Generalisierungstendenz plötzlich in jahrelang reizlosen alten Narben manifestiert (LÖFGREN (1955)).

Die S a r k o i d o s e ist im histologischen Präparat makroskopisch durch die Gleichmässigkeit des morphologischen Bildes gekennzeichnet, bestehend aus Einzelgranulomen gleicher Größe, Struktur und Form. Das Sarkoidoseknötchen weist im Gegensatz zum banalen Tuberkel keine zentrale Verkäsung, höchstens eine zentrale fibrinoide Nekrose auf. Ein Lymphozytenwall fehlt oder ist nur sehr spärlich. Die Epitheloidzellen sind größer und mehr mosaikartig angeordnet als im banalen Tuberkel. Der Epitheloidzelltuberkel liegt ohne entzündliche Reaktion der Umgebung im präexistenten Gewebe. Gegenüber dem Fremdkörpergranulom sind Riesenzellen ausgesprochen selten, meist vom Langhanstyp. In ihnen finden sich häufig, aber nicht obligat, Einschlüsse

in Form von "asteroid bodies" oder Schaumannkörpern. Charakteristisch ist weiterhin die hyaline oder fibröse schollige Umwandlung des älteren Knötchens.

Alle genannten Unterschiede und Symptome sind jedoch nicht absolut pathognomonisch. Aus diesen Gründen lehnen erfahrene Pathologen, wie UEHLINGER (1961), LENNERT (1964) u.a. ab, aus dem histologischen Bild eine Diagnose zu stellen. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung derartiger Krankheitsbilder im Kiefer-/Gesichts-Bereich müssen deshalb neben der histologischen Untersuchung der klinische Aspekt, röntgenologische, bakteriologische, chemische und immunbiologische Untersuchungen herangezogen werden. Damit differentialdiagnostische Gesichtspunkte untersucht werden können, ist eine klare Festlegung erforderlich, was als wesentlicher Kern der Krankheitseinheit aufzufassen ist. Soll das gleichartige pathologisch-anatomische Substrat oder eine einheitliche Ätiologie als Wesen der Krankheitseinheit aufgefaßt werden? Stellt die Sarkoidose eine typische Reaktion des Organismus in Form einer generalisierten Erkrankung, eine Reaktionskrankheit oder nur ein Syndrom dar?

Diese Fragen sind von entscheidender Bedeutung für die Diagnostik und Therapie von tumorartigen Neubildungen mit Epitheloidzell-Granulomen im Kiefer-/Gesichts-Bereich. Es wird deshalb im folgenden der Wandel der Begriffsbestimmung der Sarkoidose im Verlauf der Geschichte untersucht. Anschliessend wird versucht, durch kritische Betrachtung der Pathologie, Ätiologie und Immunologie der Sarkoidose Hinweise für das diagnostische und therapeutische Verhalten bei Epitheloidzell-Granulomen im Kiefer-/Gesichts-Bereich abzuleiten.

III. HISTORISCHE ENTWICKLUNG DES KRANKHEITSBEGRIFFES "SARKOIDOSE"

Die ersten Berichte über die Sarkoidose (Morbus BOECK) beschränken sich meist auf Befunde an der Haut, die der Untersuchung leicht zugänglich ist, u.a. an den Extremitäten und im Gesichts-Bereich. Frühzeitig wurde auch eine Beteiligung der Schleimhäute, Lymphknoten und Speicheldrüsen erkannt.

Nach DANBOLT (1958), EHRING (1965) und ZETTERGREN (1954) stammt die erste Beschreibung eines Kranken von HUTCHINSON aus dem Jahre 1875. Als nächster beschrieb BESNIER im Jahre 1889 einen Fall von Morbus BOECK unter der Bezeichnung Lupus pernio. Zunächst hielt er die Erkrankung für eine besondere Art von Lupus erythematodes. Nach längerer Beobachtung des Krankheitsverlaufes glaubte er 1895 an eine Beziehung zum Lupus vulgaris. Er führte keine histologische Untersuchung durch.

TENNESON (1892) ließ die Gewebsveränderungen eines ähnlichen Falles von Lupus pernio durch QUINQUAUD histologisch untersuchen. Dabei wurden die charakteristischen Epitheloidzell-Knötchen entdeckt. Außerdem fand QUINQUAUD ein außerordentliches Vorherrschen von Riesenzellen, hingegen keine Bazillen und keine käsigen Nekrosen. Insgesamt formte QUINQUAUD noch kein klares Bild der Histologie der Hautveränderungen.

Im Jahre 1898 veröffentlichte HUTCHINSON unter dem Namen "Mortimers Malady" und 1900 unter dem Namen "Mabeys Malady" Berichte über Krankheitsfälle, die dem Lupus pernio ähnlich waren. Auch in diesen Berichten fehlen histologische Untersuchungen.

BOECK beschrieb 1898 ein "multiples benignes Sarkoid der Haut". Wegen der tumorösen Erscheinungen an der Haut und

wegen der Beobachtung "sarkomatöser" Zellen (Riesenzellen) im histologischen Bild, nahm er eine Geschwulstnatur der Erkrankung an. Auf Grund des genaueren Studiums der Erkrankung kam BOECK (1905) zu dem Schluß, daß es "eher eine entzündliche Wucherung des Bindegewebes" sei, verursacht durch Tuberkelbazillen von "wenig giftigen Eigenschaften", was er auch mit der neuen Namensgebung "Benignes Miliarlupoid" ausdrückte. Die Bezeichnung "Sarkoid" hat sich jedoch, obwohl sie die Krankheit nicht charakterisiert, in dem heute gebräuchlichen Namen Sarkoidose erhalten.

BOECK's (1898, 1900, 1905) Untersuchungen zur Pathohistologie der Sarkoidose sind zum größten Teil heute noch gültig. Er erkannte schon das Auftreten der Veränderungen in den Schleimhäuten, besonders der Nase, ebenso wie eine mehr oder weniger generalisierte Schwellung der Lymphknoten. Ebenso deutete er einen Befall der Lunge an.

Es ist vor allem ZIELER (1909) zu verdanken, daß die Identität des Lupus pernio BESNIER'S,des Miliarlupoid BOECK'S und der Mortimers und Mabeys Malady HUTCHINSON'S nachgewiesen ist.

Zur Zeit von BOECK'S Veröffentlichungen erschienen auch Beschreibungen der Krankheit aus Dänemark durch FORCHHAMMER (1901), durch GOTTHEIL aus den USA (1902) und aus Frankreich von HALLOPEAU und ECK (1902). Bereits im Jahre 1904 durch KREIBICH und 1908 durch MOROSOFF wurden Knochenveränderungen bei der Sarkoidose röntgenologisch nachgewiesen, die auf Grund einer späteren Arbeit aus dem Jahre 1920 als Ostitits tuberkulosa multiplex cystica mit dem Namen JÜNGLING verbunden wurden. FLEISCHNER (1924) änderte die Bezeichnung "cystica" in "cystoides", da es sich nicht um Cysten, sondern um Granulome handelte.

RIEDER (1910) berichtete über zwei Fälle von typischen Knochenveränderungen, die er für tuberkulöse Osteomyelitiden hielt und beschrieb möglicherweise den ersten

Fall eines Miliarlupoids bei einem Kind. Der dänische Ophthalmologe HEERFORDT (1909) beschrieb ein Syndrom, das eine chronische Iridozyklitis, eine beiderseitige Parotitis und zuweilen auch Fazialisparesen umfaßt. Er fand zwei ähnliche Fälle in der Literatur und nannte die Krankheit Febris uveoparotidea subchronica. Das Syndrom wird jetzt Uveoparotitis genannt, da das Fieber nicht obligatorisch ist. HEERFORDT (1909) erwog einen Zusammenhang mit der Parotitis epidemica, diskutierte jedoch auch eine Infektion durch ein unbekanntes Agens. Es wurden keine histologischen Untersuchungen durchgeführt. Einen Zusammenhang mit dem Miliarlupoid BOECK'S erwähnte HEERFORDT nicht.

Den wesentlichsten Fortschritt in der Krankheitserforschung brachten die Untersuchungen von SCHAUMANN, der den Charakter der Sarkoidose als Allgemeinerkrankung aufdeckte. Seine Arbeit "Sur le lupus pernio" wurde jedoch erst im Jahre 1934 gedruckt. Er vereinte die Veränderungen der Sarkoidose an der Haut und die inzwischen beschriebenen Lungen-, Lymphknoten- und Knochenveränderungen und die Leber- und Milzvergrößerungen zu dem heutigen Krankheitsbild. Auf Grund der Annahme einer unbekannten Ätiologie wählte er im Hinblick auf die günstige Prognose der Krankheit den Namen Lymphogranuloma benignum, der heutigen Lymphogranulomatosis benigna. Später erkannte SCHAUMANN, daß die Prognose nicht immer günstig war. Der Name Lymphogranuloma ist irreführend, da der Krankheitsprozeß nicht auf das Lymphsystem beschränkt ist (ZETTERGREN (1954)).

Unabhängig von SCHAUMANN kamen 1915 KUZNITZKY und BITTORF zu einer Bestätigung von SCHAUMANN Beobachtungen. Sie wiesen auf einen Befall von Lunge, Milz, Niere neben der Haut und den Schleimhäuten durch die Sarkoidose hin und hielten auch eine Beteiligung von Herz und blutbildenden Organen für möglich.

TILLGREN (1935), WITH (1936) und WALDENSTRÖM (1937) ist hauptsächlich die Aufdeckung der Zugehörigkeit des Febris uveoparotidea subchronica HEERFORDT zum Formenkreis der Sarkoidose zuzuschreiben.

VOGT (1950), KISSMEYER (1934), ASSMANN (1935), LÖFFLER (1937), SNAPPER (1938), DRESSLER (1938/1939), PAUTRIER (1940), LEITNER (1942) u.a. stellen die Sarkoidose als wohlcharakterisierte Allgemeinkrankheit heraus, die beinahe jedes Organ des Körpers befallen kann.

Über die Ätiologie und Pathogenese der Sarkoidose wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt. Die meisten der älteren Autoren, u.a. BOECK (1905), KYRLE (1914/1921), SCHAUMANN (1923/1936), MYLIUS und SCHÜRMANN (1930) und viele der mitteleuropäischen Forscher, u.a. KALKOFF (1955), HEILMEYER, WURM und REINDELL (1955), UEHLINGER (1955), LENNERT (1964), vertreten die These, daß die Sarkoidose eine atypische Tuberkulose darstellt.

Eine tuberkulöse Genese lehnt die Mehrzahl der amerikanischen, französischen und skandinavischen Untersucher ab. GOUGEROT (1934), DARIER (1934), RABELLO (1936), COSTE (1945), PRUVOST et al. (1941), BERNSTEIN und LEIDER (1950), JACKSON und KASS (1953) u.a. sehen in der Sarkoidose ein Syndrom mit einer Polyätiologie.

ZIELER (1909), KUZNITZKY und BITTORF (1915), REFVEM (1954), LÖFGREN (1961), ISRAEL (1961), SILTZBACH (1961) u.a. betonen, daß die Sarkoidose eine Krankheitseinheit mit noch unbekannter Ursache darstellt. Dafür spricht nach NEUSS (1955) auch die 1941 von KVEIM angegebene Testreaktion die für die Sarkoidose in hohem Maße spezifisch sei.

Unabhängig von ätiologischen Überlegungen wird die Sarkoidose von vielen als Reaktionskrankheit angesehen. Nach HARRELL (1940), RIJSSEL (1947), TEILUM (1948) und

UEHLINGER (1955) liegt der Sarkoidose eine allergisch-hyperergische Reaktion zu Grunde, eine "histiocytäre Hyperergie" (HEILMEYER, WURM und REINDELL (1956)). Der Organismus reagiert auf Grund einer abnormen Immunitätslage, unabhängig von der Art der Noxe, mit der Ausbildung von Veränderungen, die für die Sarkoidose charakteristisch sind. Eine abnorme Reaktionslage des Organismus haben SONES und ISRAEL (1954), CITRON (1957) nachgewiesen. REFVEM (1954), HURLEY und SHELLY (1959) und APLAS (1965) hingegen lehnen eine spezifische Reaktionslage bei der Sarkoidose ab.

Die Verschiedenartigkeit der Hypothesen ist u.a. dadurch erklärbar, daß die Sarkoidose unterschiedlich definiert wird. Eine Definition nach dem histologischen Bild umfaßt z.B. sämtliche Erkrankungen, die mit Epitheloidzell-Granulomen einhergehen. REFVEM (1954), LÖFGREN (1961), MOHR (1965) u.a. fassen jedoch den Begriff Sarkoidose enger, indem sie die "echte" oder "genuine" (REFVEM (1954)) Sarkoidose als einheitliche Krankheit von den sarkoidähnlichen Reaktionen (Pseudosarkoiden) mit bekannter Polyätiologie abtrennen.

Bevor auf die Ätiologie und die Immunologie der generalisierten Sarkoidose näher eingegangen wird, sollen die pathohistologischen Merkmale der Erkrankung kurz besprochen werden.

IV. PATHOHISTOLOGIE DER SARKOIDOSE

A) Übersicht über die Pathohistologie der Sarkoidose

Ausführliche Beschreibungen der pathologischen Anatomie und Histologie finden sich bei ZETTERGREN (1954), UEHLINGER (1955/1958/1961), LÖFFLER und BEHRENS jr. (1956), ROULET (1956), FRESEN (1958), FUNK (1958), GOTTRON (1959), LENNERT (1961/1964), GRAMPA (1966).

LEITNER (1942) kennzeichnet die Sarkoidose als chronische, epitheloidzellige Retikuloendotheliose, bzw. Granulomatose. Unter den Gesichtspunkten der allgemeinen Pathologie und der Entzündungslehre ist die epitheloidzellige Granulomatose dem Formenkreis der chronisch produktiven Entzündungen, speziell den sog. "spezifischen Granulomen" zuzuordnen.

Einigkeit besteht bei allen Autoren, daß das etwa hirsekorngroße Epitheloidzellknötchen das typische pathohistologische Strukturelement der Sarkoidose darstellt und multipel in verschiedenen Organen gefunden wird. Makroskopisch zeigen die Sarkoidose-Granulome einen regelmässigen Aufbau aus Tuberkeln gleicher Größe, Struktur und Form. Das Einzelknötchen besteht aus mosaikartig angeordneten Epitheloidzellen und liegt meist ohne Lymphozytensaum ("nackter Tuberkel"; nach ZIELER (1914)) reizlos im präexistenten Bindegewebe. Eine zentrale Verkäsung der Tuberkel fehlt. Es wird stattdessen in besonderen Fällen eine zentrale fibrinoide (bzw. fibrilläre) Nekrose oder ein nekrobiotisches Areal gefunden.

Riesenzellen vom Langhanstyp werden nur vereinzelt beobachtet und enthalten häufig, aber nicht obligat, im Zytoplasma "asteroid bodies" oder Schaumannkörper.

Die voll ausgebildeten Granulome können u. U. jahrelang unverändert bestehen bleiben. Es treten aber folgende Veränderungen in den Tuberkeln auf:

a) völlige Rückbildung (restitutio ad integrum)
b) zentrale fibrinoide Nekrose, bzw. zentrale Nekrobiose
c) Hyalinisierung und Faserbildung, die in ein Narbenstadium übergeht.

B) Einzelelemente des histologischen Bildes

1.) Epitheloidzellen

Die Epitheloidzellen im Sarkoidoseknötchen sind oval, größer als die des klassischen Tuberkels, lockerer und meist mosaikartig angeordnet (UEHLINGER (1955/61), FASSKE und MORGENROTH (1964), GUSEK (1965)). Das Zytoplasma ist homogen und leicht eosinophil (TIECKE (1965)). Die Zellen sind gegenseitig schlecht abgrenzbar. Der helle, blasige, ovale oder längliche Zellkern weist eine feinkörnige Chromatinverteilung auf (GUSEK (1966)). Neben gut färbbaren Zellen finden sich vakuolenartig geblähte, fast nicht färbbare Zellen mit einem an den Rand gedrängten halbmondförmigen Kern (KYRLE (1910), HERXHEIMER und ROTH (1916)). In neuerer Zeit hat GUSEK (1966) diese Beobachtungen durch elektronenmikroskopische Untersuchungen bestätigt. Er zeigte, daß sich die "initial-aktive" Epitheloidzelle im frischen Granulom durch Vakuolisierung unter Bildung von Glukoproteiden in eine Zelle umwandelt, die granuläre und faserige Substanz zu sezernieren vermag. Auf diese Weise entstehe bei der Sarkoidose eine langdauernde Konservierung fast strukturloser, heller Zell-leichen.

HAMPERL (1940) stellte eine auffällige Vergrößerung des Zentralapparates in den Epitheloid- und Riesenzellen fest.

Er hielt diese für eine degenerative Veränderung, die aber nicht nur beim Morbus BOECK (wenn auch hier häufig), sondern auch bei anderen Krankheiten vorkommt. MOHR (1965) fand in einem Teil der Epitheloidzellen neutrale und saure Mukopolysaccharide, wobei die neutralen deutlich überwogen. Es handelte sich möglicherweise um Glukoproteide. Noch nicht geklärt ist, ob diese Mukopolysaccharideinschlüsse für die Sarkoidose spezifisch sind.

APLAS (1961) hielt granuläre, intrazytoplasmatische Einschlüsse in Epitheloidzellen und Histiozyten von Sarkoidosegranulomen für den Erreger der Sarkoidose. HOLTZ und KALKOFF (1962) zeigten jedoch, daß es sich bei diesen Einschlüssen um das Lipopigment Ceroid handelt, das auch bei Lupus vulgaris, Lepra, Lues und anderen Krankheiten nachweisbar ist. KALKOFF und HOLTZ (1964) weisen das Ceroid erstmals auch elektronenoptisch nach und machen es wegen seiner gelb-bräunlichen Eigenfarbe verantwortlich für den charakteristischen "gelblichen Eigenton" von Granulomen der Sarkoidose.

Zytologie, Morphogenese und Teleologie der Epitheloidzelle war bis in die jüngste Zeit unklar (HÜBSCHMANN (1928), FRESEN (1950), LINZBACH (1955), ROULET (1956), LETTERER (1959), GUSEK (1960/1965)). Seit FRESEN (1950) ist eine, wenn auch nicht ausschließliche Entstehung der Epitheloidzelle aus Elementen des retikulo-histiozytären Systems gesichert. Nach neueren Untersuchungen ist jedoch das gesamte ortsständige Mesenchym (das "Histion" von LETTERER (1959)) in der Abwehrfähigkeit und in der Transformationsfähigkeit zu speziellen Zellelementen als Einheit anzusehen (MARCHAND (1924), EHRICH (1956), LETTERER (1959), GUSEK (1959)). Es haben somit sämtliche ortsständige Zellformen des Bindegewebes die Fähigkeit, sich in Epitheloidzellen umzuwandeln. Welche Bindegewebselemente transformiert werden, hängt von Reiz, Lokalisation,

Tierart, Dosishöhe und anderen Faktoren ab.

2.) Riesenzellen

In den zentralen Anteilen der Epitheloidzell-Granulome finden sich Riesenzellen vom Langhanstyp in unterschiedlicher Zahl, im klassischen Sarkoidoseknötchen in der Regel jedoch außerordentlich selten (BLEGVAD (1931), RIST, BLANCHY und TUCHILA (1937), PAUTRIER (1940), van BEEK und HAEX (1943), TEILUM (1949), UEHLINGER (1961), GUSEK (1965)). BLEGVAD (1931) stellt die Diagnose Morbus BOECK in Frage, wenn zahlreiche Riesenzellen nachgewiesen werden. Es sind aber auch gegensätzliche Beobachtungen gemacht worden. So fanden SEEFELDER (1937) und LEMMING (1940) bei sicheren Sarkoidoseerkrankungen viele Riesenzellen. UEHLINGER (1961) betont ebenfalls, ihre Anwesenheit spreche nicht gegen die Sarkoidose.

Auch hinsichtlich der Klassifizierung der Riesenzellen besteht nicht immer Übereinstimmung. SCHAUMANN (1917), RACKOV und TAYLOR (1942), THOMAS (1943) und viele andere zählen die Riesenzellen in den Granulomen der Sarkoidose zum Langhanstyp. NICKERSON (1937), BATHES und WALSH (1948) u.a. halten sie eher für Riesenzellen vom Fremdkörpertyp, da sie größer seien und mehr Kerne aufweisen, als Langhans-Riesenzellen. KISSMEYER (1932), RIST, BLANCHY und TUCHILA (1937) fanden sie hingegen kleiner und geschrumpft im Vergleich zu klassischen Langhanszellen. Die Riesenzellen in Sarkoidosegranulomen sollen eine unregelmässigere Kernlagerung aufweisen, als die Riesenzellen im klassischen Tuberkel. Struktur und Zahl der Riesenzellen sind kein Kriterium für oder gegen die Diagnose Sarkoidose, da auch im banalen Tuberkel die Zahl der Riesenzellen und die Form und Zahl der Kerne großen Schwankungen unterworfen sind (LANGHANS (1868) und WAKABAYASHI (1911)).

3.) Fremdeinschlüsse in Riesenzellen

In den Riesenzellen bei Sarkoidose werden gelegentlich intrazytoplasmatische Fremdeinschlüsse in Form von sog. Schaumann-Körpern und "asteroid bodies" beobachtet. Das Schaumann-Körperchen ist eine basophile, konzentrisch geschichtete, kalzino-siderotische, kugelige Masse. Sternförmige Kristallrosetten aus zytoplasmatischen Verdichtungen stellen die "asteroid bodies" dar. Die Zentren der Schaumann-Körperchen lassen sich mit Elastin-Farbstoffen anfärben (SCHAUMANN (1914) u.a.). Vielfach wurde deshalb geäußert, daß Abbauprodukte elastischer Fasern das Zentrum der Schaumann-Körperchen bilden. Nach BECKER (1954) und UEHLINGER (1964) ist die Genese der "asteroid bodies" und Schaumann-Körperchen folgendermaßen denkbar:
Reste elastischer Fasern werden durch die Riesenzellen aufgenommen. Über nicht mehr färbbare Zwischenstufen treten größere oder kleinere Kristalle und "asteroid bodies" auf. Um diese lagert sich zelleigenes Material als Ausdruck einer örtlichen Präzipitationsreaktion, woraus der Schaumann-Körper resultiert (ENGLE (1951/1953), TEILUM (1948), UEHLINGER (1964)). UEHLINGER (1964) sieht eine Entwicklungsreihe von kleinen Zentrosphären über Riesenzentrosphären, "asteroid bodies" bis zu den kalzifizierten Schaumann-Körpern.

Daneben kommen als Fremdeinschlüsse, besonders in den Pseudosarkoiden auch Kristalle verschiedener chemischer Natur (z.B. Chitin, Kalk, Quarz, Fadenreste) vor. In infektiösen Granulomen können zu Grunde gehende Mykobakterien bei der Entstehung von Schaumann-Körpern unmittelbar beteiligt sein (RASMUSSEN und CAULFIELD(1960), GUSEK (1965), MESTWERDT (1964)). Eine Übersicht über die im Schrifttum verwendeten Bezeichnungen für Kristalloide und Kristalle gibt BECKER (1954). Wie BERG und BERGSTRAND (1937), HIRSCH (1935) und auch CUNNINGHAM (1951) ausführten, sind die Schaumann-Körper nicht pathognomonisch für die Sarkoidose.

4.) Zentrale Nekrose, bzw. zentrale Nekrobiose

Bei Sarkoidoseknötchen fehlt die zentrale Verkäsung. Relativ häufig werden in voll ausgebildeten Granulomen kleine Areale mit einer fibrinoiden Nekrose im Zentrum der Knötchen beobachtet, besonders in Arealen, wo mehrere Granulome konfluieren (PAUTRIER (1940), LINDAU und LÖWEGREN (1940)). RICKER und CLARK (1949) sahen bei 300 Fällen in 35 % fibrinoide Nekrosen.
Die fibrinoiden Nekrosen kommen zustande durch einen Zerfall des Zytoplasmas in eosinophile Granula und eine starke konzentrische Kernschrumpfung. Die nekrobiotischen Areale sind zellfrei. Nur in der Peripherie bilden einige Lymphozyten eine lockere Demarkationszone. Im banalen Tuberkel entsteht Kernzerfall und eine Zytoplasmakoagulation. Die zentrale Verkäsung kann mit der zentralen Nekrobiosezone im Sarkoidosegranulom nicht verwechselt werden. Ungeklärt ist noch, ob die Ausbildung solcher Nekrosen einen Alterungsprozeß des Granuloms, eine Wirkung der die Sarkoidose auslösenden Noxen, den Beginn eines Übergangs in Fibrose und Narbenstadium oder einen Ausdruck einer Antigen-Antikörperreaktion darstellt.

5.) Hyalinisierung und Fibrose des Granuloms

Das Epitheloidzell-Knötchen unterliegt einem Alterungsprozeß, der an allen Knötchen gleich abläuft. Nach UEHLINGER (1955) werden am Rande des Knötchens hyaline Schollen ausgeschieden, die zu einer Schale verschmelzen. Während langsam eine Verödung des Granuloms entsteht, treten auch im Inneren hyaline Schollen auf. Die Epitheloidzellen schrumpfen. Es bildet sich zwischen denselben ein argentophiles, korbgeflechtartiges Retikulum aus (UEHLINGER (1955), FASSKE und MORGENROTH (1964)). Unter fortschreitender kollagener Umwandlung der Gitterfasern entstehen im Endstadium fünfeckähnliche Kollagennarben, oft mit Riesenzellen. Diese progressive hyaline Transformation des Epitheloidzell-Knötchens soll morphischer

Ausdruck einer Antigen-Antikörperreaktion sein (TEILUM (1948), UEHLINGER (1955/1961)). Die im Serum meist nachweisbare Hypergammaglobulinämie soll Ausdruck dieser Reaktion sein. Trotz aller feinmorphologischen Unterschiede gibt es kein für die Sarkoidose spezifisches Substrat. Es kann sich hinter einem typischen Epitheloidzell-Granulom ein Fremdkörpergranulom, z.B. nach Verletzung oder Operation (Talkum, Fadenreste), ein Granulom nach Pertussis-Impfung, eine Beryllium-Granulomatose, eine Brucellose, eine Tuberkulose, eine Lues usw. verbergen.

Es erscheint deshalb angebracht, mit MOHR (1965) den Oberbegriff der epitheloidzelligen Granulomatose (LEITNER (1942)) in die echte Sarkoidose und die sarkoidähnlichen Reaktionen (Pseudosarkoide) zu gliedern. MOHR (1965) gibt eine Wahrscheinlichkeitsskala zur Deutung des morphologischen Substrats an. Zusammengefaßt ergeben sich dabei folgende Anhaltspunkte: je mehr Riesenzellen, Histiozyten und Lymphozyten in den Granulomen enthalten sind, umso wahrscheinlicher liegt ein Pseudosarkoid vor. Je reiner der epitheloidzellige Aufbau der Granulome ist, je weniger Riesenzellen und Lymphozyten enthalten sind, umso wahrscheinlicher handelt es sich um ein echtes Sarkoid.

V. DEFINITION UND KLINIK DER SARKOIDOSE

Es wurde bereits dargestellt, daß der histologische Befund die Sarkoidose nicht hinreichend charakterisiert. Es ist deshalb zu klären, wie die Sarkoidose zu definieren ist. Nach der Definition von LENNERT (1964) sind es drei Kriterien, welche die Sarkoidose bestimmen:

a) das histologische Bild der epitheloidzelligen Tuberkulose
b) die Generalisation der Erkrankung in Lymphknoten und anderen Organen
c) das Fehlen einer fassbaren Ursache.

Zunächst soll kurz auf das klinische Bild eingegangen werden. Es wird angenommen, daß sich das Primärgeschehen bei der Sarkoidose intrathorakal abspielt. Aus mehr als 2500 Verlaufsbeobachtungen wurde ein sarkoidosespezifisches, röntgenologisches Stadiengesetz abgeleitet (WURM und REINDELL (1954/55), HEILMEYER, WURM und REINDELL (1955), WURM, REINDELL und DOLL (1965)). Danach entstehen im Stadium I bilaterale mediastinale (und auch abdominelle (MANDI (1964)) Lymphknotenschwellungen, die oft Monate, Jahre und Jahrzehnte stationär bleiben können. Schon im Stadium I ist eine extrathorakale Generalisation vor allem in die Augen, oft auch in Parotis, Milz und Leber möglich (UEHLINGER (1955)). Eine Augenbeteiligung gilt allgemein als Frühmanifestation, während Hautsarkoide im Stadium I selten beobachtet werden. Charakteristisch für Stadium II ist ein Lungenbefall, der möglicherweise lymphogen oder hämatogen erfolgt und im Röntgenbild eine streifige oder miliare Struktur zeigt. Das Stadium III ist als Endstadium durch eine hochgradige Fibrose der Lungen gekennzeichnet. Eine restitutio ad integrum ist nicht mehr möglich.

In den Stadien II und III werden extrathorakale Manifestationen in allen Organen beobachtet. Am häufigsten

werden Sarkoidosemanifestationen in den der Untersuchung leicht zugänglichen Organen beschrieben. Bioptische Serienuntersuchungen zeigten, daß weitaus mehr Organe befallen sind, als klinisch erkennbar ist. Es kann auf eine mehr oder minder universelle Erkrankung des mesenchymalen Gewebes geschlossen werden. Die Sarkoidose stellt morphologisch somit eine Systemerkrankung dar.

Als bedingt verwertbare Hinweise für die Diagnose einer Sarkoidose gelten ferner: ein meist negativer Bazillenbefund, eine fehlende oder abgeschwächte Tuberkulinsensibilität und ein positiver KVEIM-Test. Oft wird eine Vermehrung der Gammaglobuline nachgewiesen. Selten wird eine Hyperkalzämie, häufiger eine Hyperkalzurie beobachtet.

Nach der oben erfolgten Aufgliederung der epitheloidzelligen Granulomatose in sarkoidähnliche Reaktionen (Pseudosarkoide) und die echte generalisierte Sarkoidose sind differenzierte Betrachtungen über die Ätiolgie möglich.

VI. ÄTIOLOGIE DER SARKOIDOSE

Bei der Diskussion über die Ätiologie muß unterschieden werden zwischen der Ätiologie der Sarkoidose und der Ätiologie der Pseudosarkoide. Trotz eines unübersehbaren Schrifttums über die Ursachenaufklärung der Sarkoidose ist seit HUTCHINSON (1875), BESNIER (1889), BOECK (1898) und SCHAUMANN (1914) die Ätiologie und Pathogenese der Sarkoidose bis heute ungeklärt. Die Äußerung von MARTENSTEIN (1924) zur Ursache der BOECKschen Erkrankung ist noch gültig: "Die einen sehen sie als eine besondere Form der Tuberkulose an, andere glauben an einen noch unbekannten Erreger, wieder andere halten sie für ein Syndrom durch verschiedene Erreger erzeugt". Im folgenden werden die Hypothesen kurz dargestellt und anschließend kritisch beleuchtet.

A) Die Sarkoidose als polyätiologisches Syndrom:

Nach dieser Hypothese wird die Sarkoidose durch verschiedene belebte und unbelebte Reizstoffe bei anlagemäßiger oder erworbener sarkoider Reaktionsbereitschaft des Patienten ausgelöst ("Sarkoider Reaktionstyp" (VOLK (1922), "lupoid allergische Reaktion" (VOLK (1931), "terrain sarcoidique")). Überzeugte Anhänger der Syndromtheorie sind OPPENHEIM (1913/1914), DARIER (1934), GOUGEROT (1934), MALONEY und COMBES (1936), RABELLO (1936), CHANIAL (1937), WITH und HELWEGLARSEN (1938), PRUVOST u.a. (1941), COSTE (1945), LEIDER (1948/1951), BERNSTEIN und LEIDER (1950), JACKSON und KASS (1953), BEESON (1953).

1.) Die Sarkoidose als allergisch-hyperergische Reaktion:

Gewisse Ähnlichkeiten zwischen Morbus BOECK und einigen allergischen Krankheiten führten zu der Hypothese, der Morbus BOECK sei Ausdruck einer "allergisch-hyperergischen Reaktion" (UEHLINGER (1955), HEILMEYER, WURM und REINDELL (1956)). Nach RIJSSEL (1947) sprechen folgende

Beobachtungen für die allergische Theorie (ZETTERGREN (1954)):
vorübergehende Gelenkschmerzen zu Beginn der Krankheit -
nicht selten Eosinophilie im Blut -
ein Erythema nodosum in den frühesten Stadien -
eosinophile Leukozyten in den jungen Granulomen -
rheumatische Knoten im Herzen, die einen fliessenden Übergang zu Epitheloidzellgranulomen zeigen - und
Granulome in den Gefäßwänden.

Als Antigen betrachtet HARRELL (1940) Lipide bakteriellen Ursprungs, während RIJSSEL (1947), TEILUM (1948), UEHLINGER (1955), HEILMEYER, WURM und REINDELL (1956) das Antigen mit dem Tuberkelbazillus identifizieren. TEILUM (1948) spricht von einer allergischen Hyperglobulinose des RES, veranlaßt durch dauernde oder wiederholte Stimulation der Immunmechanismen.

Gegen die Interpretation als allergisch-hyperergische Reaktion spricht nach APLAS (1965), daß das Sarkoidosegranulom zu den torpidesten tuberkuloiden Gewebsveränderungen gehöre. Zudem werden hyalinisierte Granulome und Gefäßwände auch bei Tbc, Lepra, Histoplasmose beobachtet. Es könne ihnen, ebenso wie den Serum-Eiweißveränderungen, keine charakteristische Bedeutung für den M.BOECK zugesprochen werden.

2.) <u>Die Sarkoidose als Reaktionskrankheit:</u>
HEILMEYER, WURM und REINDELL (1956) sehen im Morbus BOECK eine Reaktionskrankheit, die auf einer endogenen Disposition beruhe. Nach dem Anstoß durch eine Noxe gleich welcher Art läuft das Krankheitsgeschehen autonom ab. Die Pathogenese der Reaktionskrankheit ist folgendermaßen denkbar: unter dem Einfluß entsprechender Antigene entsteht eine Initialreaktion in Form einer epitheloidzelligen Hyperplasie der Retikulumzellen, in denen in großem

Ausmaß Antikörper gebildet werden. Unter der Antigen-Antikörperreaktion entsteht am Rande des Granuloms eine hyaline Transformation. Der Hyalinose entspricht klinisch die Gammahyperglobulinämie. Die Gammaglobuline sind möglicherweise die Träger der Antikörper. SCHALLOCK (zit. bei NEUSS (1955)) macht auf enge Beziehungen zwischen Retikuloendotheliosen und Kollagenkrankheiten aufmerksam. Er hält gemeinsame Faktoren für möglich (NEUSS (1955)).

Nach APLAS (1965) ist es bis jetzt noch nicht gelungen bei Sarkoidosekranken eine spezifische Reaktionslage nachzuweisen. APLAS (1965), REFVEM (1954), HURLEY und SHELLY (1959) bestreiten die Existenz einer "sarkoid-diathesis"(REFVEM (1954)).

B) Ältere Theorien

Unter der Bezeichnung"polyätiologisches Syndrom" verbergen sich verschiedene Krankheiten. Es werden z.B. eine "tuberkulöse Sarkoidose", eine "Beryllium-Sarkoidose", eine "Sarkoidose durch Histoplasmose" unter diesem Begriff eingeordnet. Die folgende Literaturübersicht zeigt die verschiedenen ätiologischen Faktoren, die zur Klärung der Sarkoidoseursache erörtert wurden.

1.) Virustheorie

ZIELER (1909), KUZNITZKY und BITTORF (1915), KISSMEYER und NIELSEN (1933), LOMHOLT (1934), WILLIAM und NICKERSON (1935), DANBOLT (1951).

Für die Virustheorie sprechen u.a. der nur selten positive Erregernachweis und die Ähnlichkeit zwischen Morbus BOECK und bestimmten Viruskrankheiten. Es besteht z.B. eine Neigung zu Leukopenie und eine Abschwächung der Tuberkuloseallergie, ähnlich wie bei den Masern. LÖFGREN und LUNDBÄCK (1950) und ROBINSON und POUND (1950) versuchten bei der Sarkoidose ein Virus nachzuweisen. Der Versuch schlug fehl. Das von

LÖFGREN und LUNDBÄCK (1950) nachgewiesene Virus erwies sich als Laboratoriumsinfektion. Für die Annahme einer Virustheorie fehlen bis heute schlüssige Beweise.

2.) Manifestationsform der Lepra

RABELLO (1936) verfocht die Theorie, daß die Sarkoidose eine besondere Form der Lepra sei. WESENER (zit. von KYRLE (1920)), PAUTRIER (1934), SAENZ und PALOMINO (1939) u.a. zeigten, daß sarkoidähnliche Strukturen durch den Lepraerreger erzeugt werden können.

3.) Manifestationsform der Syphilis

STILLIANS (1921), FRAZIER und HU (1933) halten die Syphilis für die einzige Ursache der Sarkoidose. Sarkoide Gewebsreaktionen durch den Syphiliserreger werden von zahlreichen Autoren berichtet (PAUTRIER (1940), RAMEL (1927), NICOLAS, PETORAUD und DUBOIS (1934), BERNSTEIN und LEIDER (1950) u.a.)).

Lepra und Syphilis können mikroskopisch und serologisch sicher diagnostiziert werden. Die lokalisierten Epitheloidzell-Granulome können eindeutig als Pseudosarkoide erkannt werden.

4.) Mykotische Theorie

DANLOS und BLOCH (1901), HOLLSTRÖM (1945), TÖRNELL (1946/1949) u.a.
Die mykotische Theorie wurde begründet von DANLOS und BLOCH (1901). Sie wird auch heute noch von manchen Autoren in Erwägung gezogen (ZETTERGREN (1954), APLAS (1965)).
TÖRNELL (1946) betrachtet den Morbus BOECK als eine chronische Form von Moniliose. Nach APLAS (1965) kann die Histoplasmose (DARLING), eine Mykose, nur sehr schwer von einem Morbus BOECK unterschieden werden (ISRAEL u.a. (1952), PINKERTON und IVERSON (1952)). APLAS (1965) erwähnt ferner, daß zu den klassischen Initialsymptomen der Coccidioidomykose neben den Lungenveränderungen auch ein Erythema nodosum gehört, wie

es auch im Frühstadium der akuten Verlaufsform des Morbus BOECK beobachtet wird (LÖFGREN (1955)). Vom klinischen und histo-morphologischen Bild her wäre es aus oben genannten Beispielen möglich, daß ein Pilz als Erreger des Morbus BOECK in Betracht käme. Bei Mykosen fehlt jedoch u.a. der röntgenologisch nachweisbare Stadienverlauf und ein generalisierter Organbefall, so daß auch hier sarkoidähnliche Reaktionen vorliegen.
Eine Zusammenstellung der belebten und unbelebten Agentien, die zu einem Pseudosarkoid führen können, hat REFVEM (1954) vorgenommen. Trotz des Nachweises zahlreicher Noxen, die sarkoide Gewebsreaktionen hervorrufen, bleibt bei der Mehrzahl von Sarkoiden (in 3/4 der Fälle nach LÖFGREN (1964)) eine auslösende Ursache unbekannt. Diese Tatsache hat vielfach dazu geführt, Nachweise einer Ursache, z.B. eines Keimes, entweder als irrtümlichen Befund oder als eine Komplikation der bestehenden Erkrankung (Superinfektion) zu werten. Diese sarkoiden Erkrankungsformen mit nachgewiesener Ursache werden deshalb als symptomatische Sarkoide (Pseudosarkoide) aufgefaßt. Für diese Erkrankungen werden verschiedene Bezeichnungen vorgeschlagen, z.B. "sarkoidähnliche Reaktionen", "sarkoide Strukturen", "Gewebe mit sarkoiden Zeichen". Es müssen nun weitere Theorien über die Ätiologie der generalisierten Sarkoidose (Morbus BOECK) kritisch betrachtet werden.

C) Die Sarkoidose als Krankheitseinheit durch ein unbekanntes Agens

ZIELER (1909), KUZNITZKY und BITTORF (1915), KISSMEYER (1932/1934), PAUTRIER (1948), REFVEM (1954), LÖFGREN (1961), NEUSS (1955), ISRAEL (1961), JAMES (1961), SILTZBACH (1961).

Die Syndromtheorie umfaßt auf Grund einer vorwiegend histologischen Definition sämtliche Fälle von epitheloidzelliger Granulomatose. Nach LÖFGREN (1964) machen aber nur rd. 70 % der Fälle den Eindruck der klinischen Einheit. Wesentliches Merkmal dieser Krankheitseinheit "Sarkoidose" ist der systematische ("systemic") oder generalisierte Charakter. NEUSS

(1955) sieht den Morbus BOECK als eine Erkrankung sui generis an, da der von KVEIM (1941) entwickelte Hauttest für den Morbus BOECK beinahe spezifisch ist.
ISRAEL (1961) nennt als Argument gegen die Polyätiologie, daß im Experiment niemals durch Agentien, die lokale sarkoide Reaktionen erzeugen, ein der Allgemeinkrankheit "Sarkoidose" vergleichbarer Zustand erzeugt werden kann. Auch seien in keinem Fall von typischer generalisierter Sarkoidose derartige Substanzen als Ursache nachgewiesen worden. Der zwingendste Beweis für das Konzept einer Krankheitseinheit sei die Epidemiologie der Sarkoidose.

D) Die Sarkoidose als atypische Tuberkulose

BOECK (1905), KYRLE (1914/1921), LEWANDOWSKY (1921), JADASSOHN (1919/1934), SCHAUMANN (1923/1936), GOECKERMANN (1928), MYLIUS und SCHÜRMANN (1930), PINNER (1938), HANTSCHMANN (1939/1955), OPSAHL (1939/1943), LEMMING (1940/1942), KALLOS (1941), LEITNER (1942/1949), WARFVINGE (1943/1945), SCHRÖPL (1943/1950), HAGN-MEINICKE (1944), HOYLE (1947), STUBBE (1949), KALKOFF (1950/1955), VOGT (1950), SCHMID (1950), WÄTJEN (1952) u.a., HEILMEYER, WURM und REINDELL (1955), FRIED (1958), BANYAI (zit. bei ÖGER (1962)), BERBLINGER (1960), ROTTER und LAPP (1958), LENNERT (1964), REHRMANN (1959), BRETT (1965), ZETTERGREN (1954).

Die Pathogenese des Morbus BOECK wird nach KALKOFF (1955) folgendermaßen aufgefaßt: Der Sarkoidosekranke reagiere bei seiner ersten Bekanntschaft mit dem Tuberkelbazillus in üblicher Weise mit der Bildung eines verkäsenden und möglicherweise verkalkenden Primärkomplexes. Erst nach dieser Infektion komme es bei einer bestimmten Konstitution zu einer Änderung der Reaktionslage gegenüber dem Tuberkelbazillus. Der Kranke reagiere mit den für den Morbus BOECK typischen Veränderungen, d.h. es entstehen sarkoide Granulome. Der Tuberkelbazillus werde durch diese Reaktionsart in seiner

Entwicklung gehemmt. Die Reaktionslage könne labil, ja sogar reversibel sein, wodurch Zwischenformen und Übergänge zwischen Morbus BOECK und Tuberkulose möglich sind. Alle Argumente für eine tuberkulöse Ätiologie haben ein "Janus"-Gesicht, so daß sie genauso von den Gegnern verwendet werden (UEHLINGER).

1.) Nachweis von Tuberkelbazillen

Bei sicheren Sarkoidosefällen wurden Tuberkelbazillen nachgewiesen aus frischen Hautläsionen: nach KALKOFF (1955) von KYRLE (1910), GANS (1921), SCHAUMANN (1934), RAMEL (1927), KALKOFF und MOHR (1949), SCHRÖPL (1943), LEDER (1939), KIMMING (1958) u.a., aus Lymphknoten von BERBLINGER (1939), und GLANDER (1954), aus anderen Organen von SCHRÖPL (1943) und aus dem Sputum von SALVESEN (1935). Den wenigen positiven Befunden steht eine große Anzahl negativer Befunde gegenüber. Nach LONGCOPE und FREIMAN (1952), LÖFFLER und BEHRENS (1956) treffen auf 30 positive 350 negative Befunde. KYRLE (1910) erwähnt, daß ein positiver Befund mehr zu sagen habe, als zahlreiche negative. Von den Gegnern wird angeführt, es habe sich bei den positiven Bazillennachweisen um Mischinfektionen, d.h. um sarkoidähnliche Lupusfälle gehandelt (GOTTRON (1939), PAUTRIER (1934), JADASSOHN (1934)), um eine proliferative Tuberkulose, oder um eine Stallinfektion der Versuchstiere (KISSMEYER (1932)).
Die Pathologen weisen auf negative Nachweisversuche von säurefesten Stäbchen im Sarkoidosegewebe hin. Nach APLAS (1965) beruht dies auf der Unzulänglichkeit der derzeitigen histologischen Nachweis- und Färbemethoden, die auch bei erwiesenen Tuberkulosen (Tierversuch) sehr oft versagen, obwohl säurefeste Stäbchen vorhanden sind. Er gibt eine neue Nachweismethode für Mykobakterien an.

2.) Gleichzeitiges Vorkommen, bzw. wechselnde Folge von Morbus BOECK und Tuberkulose

MYLIUS und SCHÜRMANN (1930), PINNER (1938), KALKOFF (1955), MARTENSTEIN (1924).
KALKOFF (1955) spricht von Übergangs- und Zwischenformen zwischen Sarkoidose und Tuberkulose. Für die Zwischenform ist charakteristisch, daß alle Abweichungen vom Krankheitsbild der Sarkoidose zugleich Merkmale der Tuberkulose sind. WURM, REINDELL und DOLL (1965) sehen darin ein wichtiges Argument für eine ätiologische Gemeinschaft beider Erkrankungen. Übergangsformen sind Erkrankungsfälle, die zeitlich nacheinander einen Übergang einer Sarkoidose in eine Tuberkulose aufweisen. Die Erscheinungen der Sarkoidose bilden sich völlig zurück und die Tuberkulinreaktion wird positiv (SCHAUMANN (1934), BONNEVIE und WITH (1937), RIST et al. (1937), THOMAS (1943), RICKER und CLARK (1949) u.a.). Bei Silikose, maligne Lymphogranulomatose, Torulosis, Coccicioidomykose, Lepra und Histoplasmose wird jedoch bei einer Komplikation durch eine Tuberkulose die Tuberkulinreaktion ebenfalls positiv (APLAS (1965)), wodurch die Beweiskraft des obigen Argumentes für die tuberkulöse Ätiologie gemindert wird. Über einen Übergang einer Tuberkulose in eine Sarkoidose berichteten STORCK (1948), LEITNER (1949) u.a.

3.) Nachweis von Tuberkulose-Antikörpern

Der gegenüber gesunden Personen häufigere Nachweis von Tuberkulose-Antikörpern bei Sarkoidosekranken (MÜLLER, WURM und REINDELL (1958)), spricht für eine tuberkulöse Ätiologie.

4.) Histologisches Bild der epitheloidzelligen Tuberkulose

Das pathologische Substrat der Sarkoidose, das Epitheloidzell-Granulom, kann oft von einer proliferativen Tuberkulose, besonders bei Läsionen der Haut, kaum unterschieden werden (UEHLINGER (1955), LEITNER (1964)).

5.) Entstehung von Sarkoiden nach BCG-Impfungen und Injektionen von toten oder lebenden Tuberkelbazillen

BIRKHÄUSER (1957) und GANGUIN (1956) fanden sarkoidähnliche Granulome nach BCG-Impfungen. WARFVINGE (1943), sowie ROSTENBERG et al. (1953), zeigten, daß tote oder lebende Tuberkelbazillen, BCG-vaccinationen und Lipopolysaccharide von Mykobakterien sarkoide Granulome erzeugen, wenn sie Patienten mit Sarkoidose injiziert werden.

Gegen die tuberkulöse Ätiologie wird angeführt:

6.) Klinische Unterschiede zwischen Sarkoidose und Tuberkulose

Das klinische Bild der Sarkoidose paßt nicht zu den Vorstellungen einer Tuberkulose, zumal trotz des langen Bestehens der Läsionen keine Ulcerationen auftreten und der Organbefall verschieden ist. Nebennieren- und Magen-Darmtrakt z.B. werden im Gegensatz zur Tuberkulose bei der Sarkoidose nur selten befallen.

7.) Tuberkuloseexposition

Die Kranken kommen meist nicht aus tuberkulöser Umgebung und es fehlt der Erregernachweis (TÖRNELL (1948), LOMHOLT (1937)). VOSBEIN und BONNEVIE (1940) berichten über gegenteilige Beobachtungen. Nach WURM, REINDELL und DOLL (1965) ist eine erhöhte Tuberkuloseexposition der Sarkoidosekranken erwiesen.

8.) Altersverteilung

Die Altersverteilung ist verschieden, Das Erkrankungsmaximum bei der Sarkoidose liegt im frühen, bei epitheloidzelliger Tuberkulose im späten Erwachsenenalter (LEITNER (1964)).

9.) Epidemiologie von Sarkoidose und Tuberkulose

Trotz Tbc-Rückgang geht die Sarkoidose nicht zurück, sondern nimmt eher zu. Die Befürworter der tuberkulösen Ätiologie

weisen in diesem Zusammenhang auf einen allgemein zu bemerkenden Gestaltwandel der Tuberkulose hin.

10.) Unwirksamkeit von Tuberkulostatika

Tuberkulostatika sind beim Morbus BOECK unwirksam (HEILMEYER, WURM und REINDELL (1956) u.a.), während Kortikosteroide gut wirken.

11.) Lysogene Umwandlung von Mykobakterien

Die experimentellen Untersuchungen von MANKIEWICZ (1963) führten zu einer neuen Theorie, welche die Auffassung einer tuberkulösen Genese der Sarkoidose fördert. MANKIEWICZ (1963) isolierte bei Patienten mit Tuberkulose und Patienten mit Sarkoidose Bakteriophagen, die Tuberkulosebazillen auflösen können. Die Sarkoidosekranken konnten im Gegensatz zu den Tuberkulösen keine phagenneutralisierenden Antikörper bilden. Bei Abwesenheit von neutralisierenden Antikörpern gegen Phagen resultiert eine Phagolyse der Tuberkelbazillen, wie MANKIEWICZ durch Experimente in vitro zeigen konnte. Die Tuberkelbazillen werden durch diese lysogene Umwandlung so sehr in ihren morphologischen und antigenen Eigenschaften verändert, daß sie auf Grund der klassischen bakteriologischen und immunbiologischen Kriterien nicht mehr als Tuberkelbazillen anzusprechen sind. Da MANKIEWICZ 5 verschiedene Tuberkelbazillenstämme aus Sarkoidosefällen isolieren konnte, schließt sie, daß bestimmte Sarkoidosefälle durch modifizierte Tuberkelbazillen hervorgerufen werden können.

VII. IMMUNOLOGIE DER SARKOIDOSE

Typische immunologische Veränderungen der Sarkoidose sind:

1.) herabgesetzte Tuberkulinreaktion
2.) zirkulierende Antikörper, Vermehrung der Gammaglobuline
3.) KVEIM-Test

Der menschliche oder tierische Organismus besitzt verschiedene immunbiologische Reaktionsweisen auf ein Antigen:

Humorale Allergie
Als Antwort auf ein Antigen entstehen im Organismus Antikörper, die in der Globulinfraktion des Serums enthalten sind, die hauptsächlich in den Plasmazellen und deren Vorläufern gebildet werden (EHRICH (1961)).

Zelluläre Allergie
Bei dieser Form der Allergie fehlt bis heute ein Nachweis von Antikörpern. Die Reaktion setzt verspätet und erst nach erneuter Antigengabe ein. Bestimmte Zellen des lymphoretikulären Gewebes sind Träger der immunbiologischen Kompetenz (SCHULZ (1966)).

1.) Tuberkulinreaktion

Es wird angenommen, daß bei Sarkoidosekranken die zelluläre, nicht aber die humorale Allergie gestört ist (SONES und ISRAEL (1954), CITRON (1957)). Die Tuberkulinreaktion ist eine typische zelluläre Allergie. KALKOFF und HÜCK (1947), KALKOFF (1963), sowie SCHULZ (1966) fanden in mehr als 2/3 der Fälle von Sarkoidose eine gegenüber der Norm herabgesetzte Tuberkulinempfindlichkeit. Anergie gegen Tuberkulin sah SCHULZ (1966) nur in 16 bis 28 % von sicheren Sarkoidosefällen. Auch mit BCG-Vaccination wird, trotz hoher Dosierung, bei Sarkoidose meist keine Allergie gegen Tuberkulin erreicht (LEMMING (1942)). ISRAEL et al. (1950), LEIDER und SULZBERGER (1949) und EHRING (1960) erzielten durch BCG nur selten und dann nur vorübergehend, eine Steigerung der Tuberkulinsensibilität.

Die verminderte Tuberkulinsensibilität besteht nicht schon vor dem Beginn der Sarkoidose, sie entsteht erst während der Erkrankung. TÖRNELL (1947) zeigte, daß die Tuberkulinreaktion während der Erkrankung negativ war und nach dem Abheilen der Sarkoidose positiv wurde. NITTER (1953) und LEBACQ (1964) berichteten, daß mehrere Patienten vorher tuberkulinpositiv waren, jedoch nach Ausbruch der Sarkoidose negativ wurden. JADASSOHN (1919) stellte die These auf, daß beim Morbus BOECK eine "positive Anergie" bestehe. Nach dieser These folgt der Ausbildung von Antikörpern die Produktion von Antikutinen im Serum, welche die Tuberkulinreaktion vermindern. MARTENSTEIN (1921) glaubt, solche Antikutine nachgewiesen zu haben. WELLS und WYLIE (1949) u.a. zeigten, daß das Serum von Sarkoidosekranken eine abschwächende Wirkung auf die Tuberkulinreaktion hat. MAGNUSSON (1956) u.a. können das Vorhandensein dieser Befunde nicht bestätigen. Auch in neuerer Zeit konnte das Vorhandensein von "antikutin"-ähnlichen Faktoren im Serum Sarkoidosekranker bei den Untersuchungen von URBACH, SONES und ISRAEL (1952) und LEBACQ (1964) nicht bewiesen werden. TEILUM (1948) deutet die "positive Anergie" als Ausdruck einer hochgradigen Immunität. Er nimmt an, daß der Organismus das Tuberkulin so rasch zerstört, daß keine oder nur eine geringe Reaktion auftritt. Nach LEITNER (1949) werden die Antikörper möglicherweise am Ort ihrer Entstehung im RES durch Abbauprodukte von Tuberkelbazillen abgebunden und können dann nicht mit dem Antigen reagieren.

Die verminderte Tuberkulinsensibilität besteht nicht generell. Der einzelne Sarkoidosekranke kann u.U. positiv auf Tuberkulin reagieren (KISSMEYER (1932), GRAVESEN (1943), LEITNER (1949), LÖFGREN und LUNDBÄCK (1950)). Eine abgeschwächte positive Tuberkulinreaktion schließt einen Morbus BOECK nicht aus (UNGER und SCHMUTZLER (1957)). WURM (1963) fand bei 800 Fällen in 2 % eine eindeutig erhöhte Tuberkulinsensibilität bei typischer Sarkoidose. Andererseits gibt es bestimmte

Verlaufsformen der Tuberkulose, bei denen nur eine schwach ausgeprägte Tuberkulinreaktion besteht (APLAS (1965)). Die abgeschwächte Tuberkulinsensibilität ist somit kein beweisendes Kriterium für die Sarkoidose. Erst zusammen mit anderen typischen Befunden gewinnt sie diagnostischen Wert für die Sarkoidose. Die Verminderung der kutanen Reaktionsfähigkeit im Rahmen der zellulären Allergie gilt nicht nur für Tuberkulin, sondern auch für andere mikrobielle und niedermolekulare Kontaktallergene (SCHULZ (1966)). FRIOU (1952), SONES und ISRAEL (1954), CITRON (1957), QUINN u.a. (1955) zeigen eine Herabsetzung der Intrakutanreaktionen auf Antigene von Candida, Mumps, Viren und Keuchhustenerregern bei Sarkoidose. EPSTEIN und MAYOCK (1957) fanden eine signifikant erniedrigte Sensibilisierung auf 2,4-Dinitrochlorbenzol und p-Nitrosodimethylanilin bei Sarkoidosepatienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen. SCHULZ (1966) nimmt deshalb eine mit der Krankheit erworbene Störung des zellulären Immunmechanismus an. CITRON (1957) und SCADDING (1960) glauben, daß die veränderte Reaktionslage nicht durch die Sarkoidose bedingt, sondern ihr vorausgegangen ist.

2.) Zirkulierende Antikörper, Vermehrung der Gammaglobuline

Bei Untersuchungen über das Vorkommen zirkulierender Antikörper gegen mykobakterielle Antigene fanden die meisten Untersucher keine Unterschiede zu tuberkulin-negativen Gesunden (ROTHBARD u.a. (1950), FLEMING u.a. (1951), ÖDEGAARD (1953), BEAUMONT (1957)). CHAPMAN und SPEIGHT (1964) fanden in etwa 80 % der Sarkoidosepatienten präzipitierende Antikörper gegen unbekannte Mykobakterien, in Kontrollseren Gesunder hingegen nur in 31 % der Fälle. Interessanterweise zeigte sich, daß die Serumreaktion gegen diese Antigene zu Beginn der Sarkoidose weniger stark war, als nach Abheilung der Granulome.

Es liegen aber auch gegenteilige Ergebnisse vor. KALLINGS und LÖFGREN (1964) zeigten, daß der Sarkoidosekranke unfähig ist, Antikörper gegen Coli T 2 Bakteriophagen zu bilden.

MANKIEWICZ und van WAALBEEK (1962) fanden eine Verminderung oder ein Fehlen phagenneutralisierender Antikörper im Serum Sarkoidosekranker. Diese Ergebnisse sind überraschend, da angenommen wurde, daß der humorale Immunmechanismus bei der Sarkoidose keine Störungen aufweise (SCHULZ (1966)), daß die Konzentration von zirkulierenden Antikörpern bei der Sarkoidose oft nicht verringert, im Gegenteil, sogar manchmal erhöht sei (SONES und ISRAEL (1954), CITRON (1957)). Dahin deutet auch die häufig beobachtete Hyperglobulinämie mit Vermehrung der Gammaglobuline im Serum, die nach MAYOCK et al. (1963) in 47 % beobachtet wird.

3.) KVEIM-Test

Von KVEIM (1941) und NICKERSON (1937) wurde eine Reaktion angegeben, die dem FREI-Test und dem Lepromin-Test bei Lepra entspricht. Ein positiver Ausfall des Tests bei aktiver Sarkoidose wird in 70 % bis 90 % bis 96 % der Fälle beobachtet (KVEIM (1941), PUTKONEN (1943), DANBOLT (1943/1946/1951), DANBOLT und WISLÖFF-NILSEN (1945), HAXTHAUSEN (1948), ROGERS und HASERICK (1954), NELSON und SCHWIMMER (1957), STEIGLEDER u.a. (1961), JAMES (1959), SILTZBACH (1961), ANDERSSON u.a. (1963)). Es darf heute als gesichert gelten, daß diese Reaktion ein hohes Maß an Spezifität besitzt, vorausgesetzt, daß ein wirksamer Extrakt zur Verfügung steht. Nach DANBOLT (1962) und SILTZBACH (1961) u.a. liegt die Häufigkeit falscher Ergebnisse unter 2 %.

Die größte Schwierigkeit besteht in der Herstellung von standardisiertem KVEIMschen Antigen. Dieses wird aus einer Suspension von Sarkoidoselymphknoten, bzw. Milz hergestellt. Das zur Zeit gebräuchlichste Antigen ist das von SILTZBACH, das aus Sarkoidose-Milzgewebe gewonnen wird. Die Herstellung erfolgt nach genauen Vorschriften. Das Antigen soll weitgehend frei von Gewebspartikeln des Ausgangsmaterials sein. Das

standardisierte Antigen wird intrakutan injiziert. An der Injektionsstelle bildet sich bei Vorliegen einer systematisierten Sarkoidose ein Knötchen, das histologisch untersucht werden muß. Es ist aus typischen Epitheloidzell-Granulomen aufgebaut. Der Ausfall der KVEIMschen Reaktion hängt vom Stadium der Erkrankung ab. SILTZBACH (1961/65) beobachtete, daß bei inaktiver Sarkoidose die KVEIMsche Reaktion weniger häufig positiv ausfällt.

Wenn der KVEIM-Test Ausdruck einer spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion ist, stützt dies die Auffassung, daß die Sarkoidose eine Krankheitseinheit darstellt (NEUSS (1955)). KOOIJ (1964) u.a. sehen hingegen in der KVEIM-Reaktion nur eine veränderte Gewebsreaktion auf Partikel einer bestimmten Größe, in der Sarkoidose entsprechend ein Syndrom.
Die Bewertung des KVEIM-Tests beruht auf Hypothesen, da der Wirkungsmechanismus der KVEIMschen-Reaktion noch ungeklärt ist.

VIII. THERAPIE DER SARKOIDOSE

Solange die Ätiologie der Sarkoidose unbekannt und die Pathogenese unklar ist, ist keine kausale Therapie möglich. Da bei der Sarkoidose eine große Tendenz zu Spontanheilungen besteht, muß geprüft werden, ob und inwieweit eine Therapie der Sarkoidose nötig ist. Eine Therapie ist angezeigt, wenn ein progredienter Krankheitsverlauf oder starke subjektive Beschwerden vorliegen, oder ein früher Funktionsausfall von Organen durch Sarkoidose zu befürchten ist (UEHLINGER (1955)).

1.) Ältere Behandlungsmethoden

In früherer Zeit wurden folgende Therapieversuche unternommen:

Arsen
BOECK (1905), SCHAUMANN (1934), VOLK (1922), KREIBICH und KRAUS (1908), ALEXANDER (1939), LEDER (1939), PAUTRIER (1940)

Systematische Freiluft-Liegekuren und systematische Sonnenbestrahlung
LEITNER (1942)

Quarzlicht-Behandlung
ALEXANDER (1939), LEDER (1939), LEITNER (1942)

Goldinjektion
HANTSCHMANN (1939), ALEXANDER (1939), BARMWATER (1938), WEGEMER (1940), LEITNER (1942)

Tuberkulin
DARIER (1934), PAUTRIER (1940), IRGANG (1939)

Chaulmoograpräparate
LOMHOLT (1934), GRILLO (1939)

Kalzium
PASINI (1939), LEITNER (1942)

Jod
PASINI (1939)

Vitamin C
ALEXANDER (1939), von CREFELD (1941)

Finsentherapie
STÜMPKE (1913), KISSMEYER (1934), SCHAUMANN (1934), KALKOFF (1943)

Röntgenbestrahlung
KOHLMANN (1933), ALEXANDER (1939), SUNDELIN (1935)

KROMAYER-Bestrahlungen
KALKOFF (1943)

Kohlenbogenlicht und Elektrokauterisation
BONNEVIE (1938)

Kohlensäureschnee
PAUTRIER (1940), KALKOFF (1943)

Es werden Erfolge und Mißerfolge berichtet. Diese Erfolge sind wegen der geringen Zahl der Fälle und der Tendenz der Sarkoidose zu Spontanheilungen schwer zu beurteilen.

2.) Moderne Behandlungsprinzipien

Der Therapieerfolg hängt davon ab, in welchem Verhältnis Epitheloidzellen, Lymphozyten und Narbengewebe in den Granulomen vorliegen (KALKOFF (1955)). Die epitheloid-zellulären Elemente sind völlig rückbildungsfähig. Narbengewebe kann nur schrumpfen. Klinisch kann nicht festgestellt werden in welchem Umfang Einzelelemente enthalten sind. Die Therapie ist deshalb problematisch und in hohem Maße davon abhängig in welchem Stadium der Erkrankung die Therapie eingeleitet wird.

3.) Tuberkulostatika

Tuberkulostatika (INH, PAS oder Streptomycin) versagen in der Therapie der Sarkoidose, obwohl viele Ähnlichkeiten zwischen der Tuberkulose und der Sarkoidose bestehen (HEILMEYER, WURM und REINDELL (1955), AROLD (1964), ÖGER (1962)).

4.) Kortikosteroide bzw. ACTH

Kortikosteroide bzw. ACTH werden seit der Einführung in die

Therapie der Sarkoidose günstig beurteilt (HEILMEYER, WURM und REINDELL (1955), SCHUBERT und NEUSS (1958), WERNER (1962), BECKER (1963), UEHLINGER (1955), ISRAEL und SONES (1960), ÖGER (1962)).

Interessant sind Feststellungen, daß sich unter dem Einfluß einer Schwangerschaft in manchen Fällen die Sarkoidose in der Lunge fast vollständig zurückbildet (HEILMEYER, WURM und REINDELL (1956)). Dies hängt mit einer Vermehrung der Glukokortikoide im letzten Schwangerschaftsdrittel zusammen. Nach Beendigung der Schwangerschaft werden meist wieder Rezidive im alten Umfang beobachtet.

Ob die symptomatische Kortikosteroid-Therapie wirksam ist, hängt u.a. vom Stadium der Erkrankung ab. Bei frischen BOECK-Granulomen, die vorwiegend aus Epitheloidzellen und Lymphozyten bestehen ist eine wirksame Behandlung mit Kortikosteroid möglich (SOMMER (1955), UEHLINGER (1955) u.a.). Es wird eine Reduktion der granulomatösen Veränderungen erreicht, so daß sie u.U. röntgenologisch nicht mehr nachweisbar sind. Eine eigentliche Heilung wird durch Kortikosteroide bzw. ACTH allerdings nicht erzielt, sondern die Sarkoidose nur zeitweise beeinflußt (SULZBERGER (1954), ENDRES (1953)). Sobald die Medikation abgesetzt ist, können Rezidive, ähnlich wie beim Gelenkrheumatismus (HEILMEYER, WURM und REINDELL (1956) u.a.), auftreten. Die Kortikosteroid-Behandlung zur Rezidivprophylaxe muß über Monate bis Jahre durchgeführt werden. Daß unter Kortikosteroid- und ACTH-Therapie die histiozytären Proliferationen zurückgehen, stützt die Theorie von einer histiozytären Hyperergie beim Morbus BOECK (BECKER (1963)).

Es liegen jedoch Berichte über ein völliges Versagen der Hormontherapie vor (BECKER (1963) u.a.), so daß einzelne Autoren (SOMMER (1955) u.a.) sogar vor der Anwendung der Kortikosteroide in bestimmten Fällen warnen. Bei der Sarkoidose der Lunge bringen Kortikosteroide nur einen Stillstand, wobei

manchmal sogar die Transformation im Narbengewebe begünstigt wird. Auf der anderen Seite hätte möglicherweise eine Spontanheilung eintreten können, die bei der Sarkoidose in 50 - 70 % der Fälle zu erwarten ist (HEILMEYER, WURM und REINDELL (1955)). Bei Granulomen mit Narbenbildung sind Kortikosteroide unwirksam, sie verschlechtern möglicherweise den Zustand der Erkrankung. In älteren Sarkoidosefällen kann eine verstärkte Fibrosierung und Hyalinisierung eintreten. AROLD (1965) sah unter der Kortikosteroidtherapie bei keinem Sarkoidosebefall der Lunge eine Fibrose eintreten oder gar eine Zunahme der Fibrose. In Übereinstimmung mit dem Grundsatz, nur bei funktionellen Störungen eine Behandlung mit Kortikosteroiden vorzunehmen, raten LÖFFLER und BEHRENS (1956) bei schweren cirrhotischen Formen von Lungensarkoidose zu einer Dauertherapie mit kleinen Dosen von Steroiden. Die Entzündungshemmung im Bereich der Bronchien bringt eine Besserung der Ateminsuffizienzerscheinungen.

Trotz möglicher Gefahren ist die Anwendung der Kortikosteroide die einzig wirksame Therapie der Sarkoidose. Von den Kortikosteroidpräparaten werden besonders Prednison, Prednisolon und Dexamethasonpräparate empfohlen (NAEGELE und MEYHOEFER (1960)). Hostacortin (Prednisolon) wird eine 3- bis 5-mal stärkere Wirkung als Cortison zugeschrieben (SCHUBERT und NEUSS (1958)). Dexamethason wird wegen gleichzeitiger Störung des Kalziumstoffwechsels bei Sarkoidose von GREITHER und GOERZ (1964) als ungeeignet abgelehnt. SCHÜLE (1967) wendet Triamcinolon mit gutem Erfolg für die lokale Infiltration von Sarkoidose-Granulomen an.

Nebenwirkungen der Kortikosteroid-Therapie

Die Nebennierenrindenfunktion erholt sich bei den heutigen Präparaten im allgemeinen schnell, so daß sich meist eine nachfolgende ACTH-Therapie erübrigt. DODEN (1957/58) empfiehlt zusätzlich zur kombinierten INH-Prednison-Behandlung eine Höhenkur. Er berichtet, daß der Stress des Klimareizes anscheinend die Nebennierenrindenfunktion trotz Kortikosteroid-Behandlung aufrecht erhält. Gelegentlich wird als Nebenerscheinung der Korti-

kosteroid-Therapie ein sog. Mondgesicht und bei Frauen eine virile Behaarung beobachtet. Diese, wie eine gelegentliche Blutdrucksteigerung, bilden sich nach Absetzen der Medikamente zurück. Unspezifische Infekte (Zystopyelitis, Zystitis, Bronchopneumonie) werden häufiger beobachtet. Die Kortikosteroide brauchen unter entsprechender antibiotischer Therapie nicht abgesetzt zu werden. Ein antibiotischer Schutz neben der Kortikosteroid-Therapie ist zur Infektionsprophylaxe zu fordern. Unverträglichkeiten im Magen-Darmtrakt können durch einen Wechsel des Medikamentes behoben werden. Dagegen stellt eine Osteoporose nach langdauernder Kortikosteroid-Therapie eine ernst zu nehmende Komplikation dar.

5.) Kombinierte Therapie

Patienten mit Sarkoidose sind durch die stärkere Beanspruchung des RHS stärker infektionsgefährdet. Durch die Kortikosteroide wird zusätzlich die Resistenz des Organismus gegen Infektionen herabgesetzt. Da in Mitteleuropa der auslösende Faktor der Sarkoidose häufig das Tuberkelbakterium ist (UEHLINGER (1957)) ist eine sorgfältige Überwachung der Sarkoidosepatienten (z.B. Schutz vor offen Tuberkulösen) wichtig. Ein Teil der Autoren (die eine tuberkulöse Genese annehmen) fordert deshalb eine antibiotische Abschirmung, d.h. eine kombinierte Therapie mit Tuberkulostatika und Kortikosteroiden (HEILMEYER et al. (1956), HEIN (1958/59), DODEN (1957), KIMMIG (1957/58), ISRAEL und SONES (1960), ÖGER (1962) u.a.)).

6.) Weitere Behandlungsmethoden

In jüngster Zeit berichtete BERDEL (1964) über ein neues Behandlungsverfahren. Patienten mit chronisch-progressiver Sarkoidose erhalten zuerst eine BCG-Vaccination. Später wird wiederholt subkutan ein Gemisch von Alttuberkulin (die 4- bis 6-fache Reizschwellendosis) und Blut (2 ml) aus gesunden hochtuberkulin-positiven Menschen eingespritzt. Die örtlichen Reaktionen sind stark. Der Verfasser empfiehlt deshalb zur Applikation die seitliche Glutealgegend unter-

halb des Darmbeinkammes. Bei 8 Sarkoidosefällen, die vorher therapieresistent waren, wurde daraufhin eine definitive Besserung erzielt.

7.) Therapie der Haut- und Schleimhaut-Sarkoidosen

Die Haut-und Schleimhautsarkoidose stellt den größten Anteil der lokalen Sarkoidose-Manifestationen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich dar . Eine Therapie der Hautsarkoide im Kiefer-/Gesichtsbereich ist wegen funktioneller Störungen und aus kosmetischen Gründen häufig angezeigt. Auch die Hautherde, besonders die kleinknotig-disseminierte, weniger die diffus-infiltrierende Form, zeigen eine spontane Rückbildungstendenz. Bei Sarkoidoseknoten der Haut können wirksame lokale Behandlungsmethoden eingesetzt werden (EHRING (1965), SCHÜLE (1967)), s. Seite 42.

a) Allgemeine Therapie

Zur Behandlung von Sarkoidoseknoten der Haut hat sich P r e d n i s o n und P r e d n i s o l o n lokal oder allgemein bewährt. Auf Schleimhäuten wurde es bei BOECKschem Sarkoid mit gutem Erfolg angewandt (AROLD (1964)). NAEGELE und MEYHOEFER (1960) sehen ein gutes Ansprechen der kleinknotig-disseminierten Hautherde auf Kortikosteroid-INH-Behandlung. Eine parenterale Verabreichung von Kortikosteroiden sollte nur dann herangezogen werden, wenn sie wegen der internen Sarkoidose erforderlich ist. Manche Autoren fordern (HEILMEYER, WURM und REINDELL (1956), HEIN (1958/59) u.a.)), daß zum Schutz vor einer Tuberkulose vorher eine tuberkulostatische Behandlung eingeleitet wird. Die Dosierung der Kortikosteroide erfolgt nach dem Grundsatz, daß die kleinste Dosis zu wählen ist, die ausreicht, um die Sarkoide zur Rückbildung zu bringen oder neue Sarkoide zu verhindern. Andererseits soll nicht unterschwellig dosiert werden.

A n t i m a l a r i a m i t t e l (Atabrine und Chloroquine) sind nützliche Heilmittel in der Therapie rheumatoider Erkrankungen. Da ein gewisser Zusammenhang der Sarkoidose mit diesen

Krankheiten angenommen wird (KUNKEL, SIMON und FUDENBERG (1958)), wurden diese Mittel bei Hautsarkoiden eingesetzt. SHAFFER et al. (1953), KLAUDER (1953), SÖDERSTROM (1960) und FULD (1960) erzielten mit Atabrine (= Atebrin) eine Rückbildung von Hautsarkoiden. HIRSCH (1961) und MORSE et al. (1961) berichteten über Behandlungserfolge mit Chloroquine bei Hautsarkoiden. HIRSCH (1961) und MORSE et al. (1961) gaben je 500 mg Chloroquine pro Tag über 6 Monate. HIRSCH (1961) fand in 8 Fällen eine gute Rückbildung der Sarkoidose in der Haut und in den peripheren Lymphknoten. Thorakale Lymphknoten und Lungensarkoidose sprechen nur wenig auf diese Therapie an. MORSE (1961) beobachtete in 7 Fällen eine beachtliche Rückbildung der Sarkoide in der Haut und besonders in den Schleimhäuten. EHRING (1965) gibt intern Resochin über lange Zeit in niedriger Dosierung. Roborierende Maßnahmen unterstützen die Therapie.

b) Lokale Maßnahmen

KALKOFF (1943), EHRING (1965) haben mit gutem Erfolg lokal mit Kohlensäureschnee, Finsen- und KROMAYER-Bestrahlungen behandelt. Eine besondere Applikationsart der Kortikosteroide stellt in besonderen Fällen die submuköse oder subkutane Infiltration von Kristallsuspensionen in oder an die Sarkoidoseherde dar. Nach SCHÜLE (1967) waren durch Infiltration von 20 mg Volon A oder 20 mg Urbasonkristallsuspensionen ein einwöchigem Abstand Sarkoidoseknoten in der Oberlippe nach 6 Wochen nicht mehr palpabel.
Die Hautsarkoide im Kiefer-/Gesichtsbereich zeigen häufig Vernarbung. Im Narbenstadium ist eine Kortikosteroid-Therapie nicht mehr wirksam. Wegen der exponierten Lage der Sarkoidoseknoten im Kiefer-/Gesichtsbereich ist aus funktionellen und ästhetischen Gründen in geeigneten Fällen deren operative Entfernung (CORDES (1952), KOLAS und ROCHE (1960), EHRING (1965), SCHÜLE (1967)) angezeigt. Es ist jedoch zu bedenken, ob nicht durch die Narbe eine neue Prädilektionsstelle für die Manifestation einer Sarkoidose geschaffen wird. Besonders wichtig erscheint deshalb eine ausreichende postoperative

Kortikosteroidbehandlung zur Verhütung eines Rezidivs im Narbenbereich. Gegebenenfalls kann, wenn von interner Seite indiziert, auch eine parenterale Kortikosteroidbehandlung durchgeführt werden. Da es kein Kriterium gibt, durch das die Heilung von Sarkoiden im Kiefer-/Gesichtsbereich definitiv erkannt werden kann, muß eine Verlaufsbeobachtung über mindestens 3 Jahre durchgeführt werden, bevor eine endgültige Heilung angenommen werden kann.

8.) Therapie der Pseudosarkoide

Die Therapie der lokalisierten Pseudosarkoide im Kiefer-/Gesichtsbereich besteht in der chirurgischen Excision. Wenn die Ursache (Kristalle, Metalle, etc.) sorgfältig entfernt wird, wird ein Rezidiv verhindert.
Die multilokulären Pseudosarkoide (Beryllium-Granulomatose, Nematodeninfektion, Brucellose (Morbus BANG)) erfordern vor allem eine interne Allgemeinbehandlung.

IX. PROGNOSE

LÖFGREN (1964) berichtet bei 131 reinen und 81 Mischformen von Sarkoidose innerhalb einer Beobachtungszeit von 2 Jahren über Spontanheilungen in 79 %. Es ist möglich, daß in Folge der kurzen Beobachtungszeit spätere Rezidive nicht erfaßt wurden. HEILMEYER, WURM und REINDELL (1956), NAEGELE und MEYHOEFER (1960) schätzen spontane Ausheilungen im 1. Stadium auf 30 %, im 2. Stadium auf 40 - 50 %. Bei den restlichen 20 - 30 % entsteht Stadium 3, wovon wieder ein Teil durch Fibrosierung ausheilt, ein anderer Teil unter progressivem Fortschreiten zum Tode führt. Diese Autoren schätzen die allgemeine Letalität auf 5 - 1 %. SONES und ISRAEL (1961) fanden innerhalb einer Beobachtungszeit von 20 Jahren (mittlere Beobachtungszeit 5,9 Jahre) in 34,6 % spontane Ausheilungen, Besserungen in 31,8 %, 1 % verschlechterten sich stark.Die Letalität betrug 9,5 %.
Die Prognose der Sarkoidose ist bei Befall von 3 oder mehr Organsystemen schlechter (SONES und ISRAEL (1961)). Ein Befall der Haut stellt meist das Zeichen einer progressiven Sarkoidose dar. Neger sollen eine schlechtere Prognose als Weiße haben. ISRAEL und SONES (1961) nehmen an, daß die schlechtere Prognose bei Negern mehr an der häufigeren Hautbeteiligung bei Negern liegt, als an rassischen Unterschieden. Neger weisen bekanntlich auch eine größere Keloidneigung als Weiße auf. Eine günstigere Prognose besteht nach JAMES (1961) bei Erythema nodosum, makulopapulären Effloreszenzen, Tränendrüsenprozessen und für die Sarkoidose der peripheren Lymphknoten. Da die Kortikosteroid-Behandlung nur eine symptomatische Behandlung darstellt, hat sie keinen Einfluß auf die Prognose der Sarkoidose (SONES und ISRAEL (1961)).

X. SARKOIDOSE IM KIEFER- GESICHTS-BEREICH

Eines der typischen Merkmale der Sarkoidose ist die Generalisation. Grundsätzlich kann die Sarkoidose jedes Organ befallen (SCHAUMANN (1914), VOGT (1950), LEITNER (1949)).

1.) Prozentuale Häufigkeit des Organbefalls

Über die Häufigkeit des Organbefalls werden teilweise stark unterschiedliche Angaben veröffentlicht (GRAVESEN (1943), REISSNER (1944), FISHER (1948), COLOVER (1948), RILEY (1950), MOYER und ACKERMANN (1950), FRESEN (1950), LONGCOPE und FREIMAN (1952), ISRAEL und SONES (1958), JAMES (1961), MAYOCK et al (1963), PFEIFFER (1963) u.a.). Sarkoidose im Kindesalter wurde beschrieben von MC GOVERN und MERRITT (1956), SCHMID F. (1950), DOOSE und BENDERLI (1958).

Die Tabelle gibt die stark unterschiedlichen prozentualen Angaben über die Häufigkeit des Organbefalles durch die Sarkoidose wieder. Der Zusammenstellung von MAYOCK et al. (1963) liegen 10 größere Statistiken, derjenigen von WURM et al. (1965) Beobachtungen an über 2500 Fällen zu Grunde.

Tabelle 1: Lokalisation der Sarkoidose

Lokalisation	Häufigkeit in %	
	MAYOCK et al. (1963)	WURM et al. (1965)
Hiluslymphknoten der Lunge	94	100
periphere Lymphknoten	73	10
Haut	32	5
Auge	21	5
Leber	21	60
Milz	18	20
Knochen	14	--
Speicheldrüsen	6,1	--
Gelenke	5,7	--
Muskulatur	1,4	5

SCHÜRMANN, GREITHER und HORNSTEIN (1966) halten eine Hautbeteiligung im Gesichtsbereich für relativ selten. Sarkoide im Gesicht werden vorwiegend an der Nase, den Lippen, den Wangen und an den Augenlidern beschrieben (THOMA und GOLDMANN (1960), MORSE et al. (1961) u.a.). Eine Schleimhautbeteiligung wird nach der älteren Literatur in 55 - 60 % aller Fälle angegeben (SCHÜRMANN (1958)). Die Prozentsätze dürften geringer sein, da sicherlich viele Sarkoidosefälle ohne Hauterscheinungen nicht entdeckt worden sind. Die Schleimhautveränderungen können manchmal den Hautveränderungen vorausgehen (BARMWATER (1938), BOECK (1905), REISNER (1944), ROBINSON und POUND (1950), CRESTON und DIBBLE (1961), FERGUSON und PARIS (1958), WURM (1957) u.a.). Ein Befall der Mundschleimhaut ist nach LONGCOPE und FREIMAN (1952), ROTTER und LAPP (1958), SCHUBERT und NEUSS (1958) und THOMA und GOLDMANN (1960) ausgesprochen selten. In größeren Statistiken schwanken die Angaben über einen Befall der Schleimhaut von Mund und Nase im Bereich von 0.6 bis 11 % (MAYOCK et al. (1963)). (Siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Prozentualer Befall der Schleimhaut von Mund und Nase durch die Sarkoidose

Autor	Häufigkeit in %
ISRAEL und SONES (1958)	0,6
LONGCOPE und FREIMAN (1952)	1,1
JAMES (1956)	2,0
MAYOCK (1963)	2,1
KÄMPFER (1964)	4,8
LONGCOPE und FREIMAN (1952)	5,8
FERGUSON und PARIS (1958)	7,1
COWDELL (1954)	10,0
REISNER (1944)	11,0

DETTE (1952) fand in der Literatur in 2216 verwertbaren Fällen 61 Kranke, d.h. 2,8 % mit Beteiligung der Mundschleimhaut und Lippe. Diese prozentuale Verteilung wird auch von

SCHÜRMANN (1958) und STÜHMER (1957) angegeben. SCHÜRMANN verweist sogar auf die Bedeutung der Haut-, Lippen- und Mundschleimhautveränderungen als diagnostischer Hinweis für unklare Fälle. Bei der Lippen- und Mundschleimhautlokalisation der Sarkoidose überwiegt das weibliche Geschlecht. Altersmässig dominiert das 4. und 5. Lebensjahrzehnt. SCHÜRMANN (1958) fand nur ein Kleinkind unter allen Fällen der älteren Literatur. SCHÜRMANN (1958) gibt auf Grund von 64 Literaturhinweisen eine Verteilung der Sarkoidose im Lippen-Mundschleimhautbereich an (S. Tabelle 3).

Tabelle 3: Verteilung der Sarkoidose im Lippen- Mundschleimhautbereich nach SCHÜRMANN (1958).

Lokalisation	Häufigkeit in %
Oberlippe	55 %
Unterlippe	34 %
weicher Gaumen	21 %
harter Gaumen	18 %
Tonsillen	16 %
Gaumenbögen	6 %
Wangenschleimhaut	6 %
Gingiva	4,5 %
Uvula	4,5 %
Zunge	4,5 %

Die Hauptlokalisation der Sarkoidose im Gesichtsbereich ist die laterale Lippenpartie und der Mundwinkelbereich. Entweder sind die Lippen allein befallen oder die Herde greifen auf die Schleimhaut oder die äußere Haut über. Nach

SCHÜRMANN (1958) ist die Mundschleimhaut manchmal die einzige Manifestation des Morbus BOECK, allerdings sei es fraglich, ob in diesen Fällen eine subtile Allgemeinuntersuchung vorgenommen worden war.
Im Schrifttum werden häufig Schwellungen der Lippen als infiltrierende Form des Morbus BOECK, als Cheilitis granulomatosa MIESCHER oder als MELKERSON-ROSENTHAL-Syndrom gedeutet. Letzteres ist durch die Trias rezidivierende Lippenschwellungen, Fazialisparese und Lingua plicata gekennzeichnet. Nach HERING und SCHEID (1954) und ZIPPEL (1961) sind das MELKERSON-ROSENTHAL-Syndrom und wahrscheinlich auch die Cheilitis granulomatosa MIESCHER auf Grund des histologischen Nachweises von Epitheloidzell-Granulomen zum Formenkreis des Morbus BOECK zu rechnen. Dagegen wird das MELKERSON-ROSENTHAL-Syndrom von LENNERT (1964) ausdrücklich von der Sarkoidose abgetrennt, ebenso die Cheilitis granulomatosa.

2.) Klinisches Bild der Sarkoidose im Kiefer-/Gesichtsbereich

An der Haut werden 3 Erscheinungsformen der Sarkoidose unterschieden:

1.) die kleinknotige, disseminierte Form
2.) die großknotige Form (bis walnußgroße Tumoren)
3.) die diffus-infiltrierende Form

BARMWATER (1938), LOMHOLT (1934), SCHUBERT und NEUSS (1958) und HAAS (1964) konnten an der Nasenschleimhaut zeigen, daß die Schleimhautaffektionen analog den Erscheinungsformen an der Haut sind. Die genannten Autoren unterscheiden:

1.) stecknadelkopf- bis hirsekorngroße, von rotem Hof umsäumte, derbe Knötchen
2.) polypenartige, nicht ulcerierende Tumoren von fester Konsistenz
3.) mit Schleimsekretion einhergehende diffuse Infiltration

An der Mundschleimhaut werden typische, gräuliche, disseminierte, stecknadelkopf- bis erbsgroße gut abgegrenzte Knötchen oder flächenhafte Infiltrate ohne stärkere Entzündung und ohne geschwürigen Zerfall beobachtet (THOMA und GOLDMANN (1960)). Vereinzelt wird jedoch über Ulcerationen berichtet (THOMA und GOLDMANN (1960)).

3.) Literaturangaben über Sarkoidosefälle im Kiefer-/ Gesichtsbereich

a.) Sarkoidose der Nase, des äußeren Mundes und der Augenlider

Über Sarkoidoseläsionen, besonders der Nase, des äußeren Mundes und der Augenlider berichten SIEBENMANN (1907), ULRICH (1918), KLINGMÜLLER (1907), FLEISCHNER (1924), JÜNGLING (1920), ALAJOUANINE u.a. (1941), LEITNER (1949), CORDES (1952), PELLNITZ (1951), MORSE et al. (1961), CURTIS (1964). Sarkoidoseerkrankungen der Nase im Bereich der Schleimhaut, der Haut und des Knochens beschrieben KISTNER und ROBERTSON (1938), RUBIN und KLING (1948), POE (1948), SCHUBERT und NEUSS (1958), HAAS und HOLZMANN (1964)u.a.. LARSSON (1951) berichtete über 10 Fälle mit Nasen-Rachenprozeßen. KÄMPFER (1964) sah unter 227 Patienten mit Sarkoidose in 11 Fällen, d.h. in 4,8 % einen Befall der Schleimhaut der oberen Luftwege.

b) Sarkoidose im Bereich der Mundhöhle:

Lippen, Mundschleimhaut:
BOECK (1900, Fall 1) beschreibt kleine knorpelharte Sarkoidoseknötchen in der Unterlippe. KREN und WEIDENFELD (zit. bei LEITNER (1949)) sahen einen erbsgroßen Tumor durch Sarkoidose an der Lippe. BERING (1910) und LICHAREW (1908) schildern einen Fall von Morbus BOECK mit diffuser Stomatitis.

Harter und weicher Gaumen:

BONNEVIE (1958) schildert typische Lupus-follicularis-Manifestationen im Gesicht und am Hals und sarkoidähnliche Schleimhautaffektionen in der Konjunktiva, in der Nase und

am Gaumen. Er glaubte die Diagnose Lymphogranulomatosis benigna SCHAUMANN stellen zu können. COVEL (1954) berichtet über eine generalisierte Sarkoidose bei einer 26-jährigen Negerin mit zahllosen Knoten am Gaumen und an der buccalen Mukosa der Unterlippe. Es fanden sich massig Epitheloidzellknoten in ziemlich losem Bindegewebe. CRESTON und DIBBLE (1961) konnten einen eindrucksvollen Fall von Sarkoidose des weichen Gaumens und der Mundschleimhaut mitteilen. CAHN und EISENBUD et al. (1964) entnahmen in einer Gruppe von 23 Patienten mit bekannter Sarkoidose Biopsien aus klinisch gesunden Arealen des harten Gaumens; in 38 % konnten sie typische Sarkoidosegranulome im Corium direkt unter dem Epithel oder in tieferen Anteilen des Gewebes in der Region der kleinen Speicheldrüsen nachweisen. Bei 13 Patienten, d.h. in 56 %, waren außerdem degenerative Veränderungen der Gaumenschleimdrüsen zu erkennen, welche noch weiterer Untersuchungen bedürfen.

Gingiva:
Über einen Morbus BOECK des Zahnfleisches berichteten TILLMANN et al. (1966). KOLAS und ROCHE (1960) fanden bei einem 16-jährigen Diabethiker tumoröse Veränderungen neben den Alveolen des rechten und linken mittleren oberen Schneidezahnes und in der rechten Wangenschleimhaut. Alle Biopsien ergaben Sarkoidose. Die Behandlung bestand in operativer Entfernung der Knoten, Extraktionen und antibiotischer Behandlung. TILLMANN (1964) nahm bei gesicherter generalisierter Sarkoidose autoptische Untersuchungen an der klinisch normalen Gingiva vor. Sie fand Sarkoide mit Inseln von Epitheloidzellen und Langhansschen Riesenzellen im Bindegewebe direkt unter dem Plattenepithel.

Zunge:
KÄMPFER (1964) fand einmal Sarkoidoseveränderungen der Zungentonsillen. Nach längerem Verlauf einer Sarkoidose beobachteten REYN (1930) und THOST (1917) ein großes Ulcus am Zungengrund. Einen Morbus BOECK u.a. am Zungengrund

beobachtete AROLD (1964). Über eine Zungensarkoidose berichtete LOMHOLT (1934).

Tonsillen:
In den Tonsillen wies SCHAUMANN (1934) bei 21 Patienten trotz makroskopisch unverdächtigem Aussehen Epitheloidzellherde nach (s. auch GRAVESEN (1943)). Nach MAYOCK et al. (1963) sind die Tonsillen in 2,4 % befallen. Andere Autoren (LOMHOLT (1937), LEITNER (1949), PFEIFFER (1963)) u.a., geben in ca. 50 % Sarkoidoseknoten in den Tonsillen an. Diese Diskrepanz scheint dadurch zu erklären zu sein, daß in verschiedenen Ländern mit unterschiedlicher Intensität nach Herden in Tonsillen geforscht wird. LEITNER (1949) sah einen Sarkoidosebefall mit Auftreten einer nekrotischen Angina.

c) Sarkoidose im Bereich der submandibulären Lymphknoten

CORDES (1952) berichtet über einen Sarkoidosebefall in den Kieferwinkellymphknoten. MANDEL und BAURMASH (1962) beobachteten eine zunehmende schmerzlose Auftreibung in der Submaxillarregion durch oberflächlich gelegene Sarkoidoseknoten. Die Submaxillardrüsen und -Lymphknoten waren mit klassischen Epitheloidzelltuberkeln durchsetzt.

d) Sarkoidose der Mandibula und der Maxilla

Den ersten Bericht einer Sarkoidose der Mandibula bei generalisierter Sarkoidose gab POE (1943). Bei einer 41-jährigen Negerin bestanden seit 10 Jahren Hautpusteln und Knoten. Es wurde eine Rarefikationszone in der Mandibula festgestellt, die sich als Sarkoidoseherd erwies. KALMAN und MALLET (1954) demonstrierten den Fall einer 54-jährigen Frau, bei der eine Sarkoidose in der Maxilla festgestellt wurde. Diese Sarkoidose hatte zu einer Destruktion des Kieferknochens geführt. Außerdem waren bei der Patientin die Lymphknoten der linken Halsseite und der Brust mit Sarkoidoseknoten durchsetzt. LÖFFLER und BEHRENS (1956) fanden als Rarität eine Perforation des harten Gaumens durch Sarkoidoseknoten.

e) Sarkoidose der Nasen-Nebenhöhlen

Über einen seltenen Fall von röntgenologischer Verschattung der Nasen-Nebenhöhlen durch Sarkoidose schreibt LIVINGSTON (1956).

f) Sarkoidose der Schädelknochen

In relativ seltenen Fällen werden auch die Knochen des Schädels betroffen. NOU (1965) sah eine Beteiligung der Schädeldecke und des Knochensystems bei generalisierter Sarkoidose. Der Befund wurde histologisch gesichert. CAHN und EISENBUD (1964) fanden eine Sarkoidose des Stirnbeins.

g) Sarkoidose in Narben

Traumen, vor allem Narben als auslösende Faktoren werden häufig in der Literatur beschrieben (BOECK (1898), KYRLE (1914)). Bei einem Fall von SCHÜLE (1967) fanden sich Epitheloidzellgranulome in der Unterlippe, die überwiegend Talkum, daneben etwas Quarz und Asbest (Handschuhpuder) enthielten. Die Narbe und die Fremdkörper waren aber nur ein Lokalisationsfaktor. Es handelte sich nicht um ein Pseudosarkoid, sondern um eine generalisierte Sarkoidose. LÖFGREN (1955) gibt an, daß eine generalisierte Sarkoidose in 5 - 40 % der Sarkoidosefälle Knoten in Narben bildet. In den Narben werden häufig kristallähnliche Fremdkörper oder Talkum oder Quarzpartikel gefunden. Eine gute auch experimentelle Studie über die Pseudosarkoide stammt von REFVEM (1954), LÖFGREN (1955) faßt nach seiner Erfahrung die oft 20 Jahre und später auftretenden Narbensarkoide bzw. Fremdkörpergranulome in Sarkoidosefällen als Provokationserscheinungen auf. Über Narbensarkoide, u.a. des Gesichts, berichtet EHRING (1965).

h) Sarkoidose der Speichel- und Tränendrüsen

Das MIKULICZ-Syndrom, durch symmetrische Schwellung der Speichel-Tränendrüsen charakterisiert, ist im wesentlichen durch die Sarkoidose verursacht. Eine MIKULICZsche Erkrankung sui generis gibt es wohl nicht. Es ist ein Verdienst von

FLEISCHER (1940/41), die epitheloidzellige Granulomatose als eine der verschiedenen Ursachen des MIKULICZ-Syndroms herausgestellt zu haben. Die Epitheloidzell-Granulomatose scheint bei weitem die Lymphadenosen, das Chlorom und das maligne Lymphogranulom als Ursache des MIKULICZ-Syndroms zu überwiegen (RUF (1952)). In diesen Kreis gehört auch das HEERFORDT-Syndrom, auch epitheloidzellige Sialoadenitis genannt. Synonyme sind Uveo-parotitis und "Febris uveo parotidea subchronica". Statistisch stellen die Fälle mit HEERFORDT-Syndrom 5 - 8 % der Sarkoidosefälle dar. Das HEERFORDT-Syndrom ist eine besondere extrathorakale Verlaufsform der Sarkoidose. Betroffen sind vor allem Personen zwischen 20 und 30 Jahren (TIECKE (1965)). Über Fälle von HEERFORDT- und MIKULICZ-Syndrom berichteten bei nachgewiesener Sarkoidose u.a. FLEISCHER (1940/41), PFEIFFER (1963), TIECKE (1965), HARRER und LAUBICHLER (1965), GREENBERG u.a. (1964), UNGER und SCHMUTZLER (1957). PFEIFFER (1963) konnte bei 6 Sarkoidosen der Parotis röntgenologische Veränderungen im Sialogramm zeigen. Beim HEERFORDT-Syndrom können die Parotis beider Seiten, seltener die Submandibulardrüsen, Sublingual- oder Tränendrüsen befallen sein. Die Symptomatik ist uncharakteristisch, es werden in den Drüsen schmerzlose oder leicht druckempfindliche Knoten getastet. Daneben wird über Paresen von Hirnnerven beim HEERFORDT-Syndrom berichtet. Im Vordergrund steht dabei die Fazialisparese in 30 - 50 % der Erkrankung.(TIECKE (1965)). Es sind aber auch Olfactoriusschädigungen (LESNE u.a. (1938), Trigeminusläsionen (LEVIN (1935), WALDENSTRÖM (1937), JACKSON (1925), MC BRIDE (1923), SCHUBERT und NEUSS (1958) beschrieben worden, sowie Paralysen des weichen Gaumens und der Stimmbänder, Dysphagien und Xerostomien. Es treten ferner meningoencephalitische Zeichen auf.

i) Exophthalmus bei Sarkoidose

REIS und ROTHFELD (1931), MELMON und GOLDBERG (1962) berichten über 2 seltene Fälle von Exophthalmus durch Sarkoidose.

XI. DISKUSSION.

Tumorartige Neubildungen mit Epitheloidzellgranulomen und einer uncharakteristischen Symptomatik werden im Kiefer-/Gesichtsbereich nicht selten beobachtet. Den Epitheloidzellgranulomatosen (LEITNER (1949)) liegen verschiedenartige Krankheitsprozesse zu Grunde. Sie können folgendermassen unterteilt werden:

1.) Generalisierte Sarkoidose (Morbus BOECK)
2.) Pseudosarkoide
    a) isolierte, bzw. lokalisierte Pseudosarkoide
    b) multilokuläre Pseudosarkoide

Die Unterscheidung zwischen einer Sarkoidose und einem Pseudosarkoid wird dadurch erschwert, daß eine Abgrenzung der einzelnen Krankheitsprozesse durch das morphologische Erscheinungsbild nicht sicher möglich ist (UEHLINGER (1961), LENNERT (1964)). Im Kiefer-/Gesichtsbereich kann sich hinter einem typischen Fremdkörpergranulom mit Riesenzellen und Fremdkörpereinschlüssen dennoch eine Sarkoidose verbergen, wie SCHÜLE (1967) durch eine eindrucksvolle Betrachtung gezeigt hat. Die Narbe stellt in solchen Fällen den Lokalisationsfaktor dar. Sarkoide im Kiefer-/Gesichtsbereich müssen oftmals aus funktionellen und ästhetischen Gründen behandelt werden. Eine differentialdiagnostische Abgrenzung ist wichtig, da bei einer Sarkoidose andere Behandlungsmaßnahmen erforderlich sind als bei einem Pseudosarkoid. Die schwierige Abgrenzung kann nicht vom Pathologen vorgenommen werden. Aus dem histologischen Bild kann die Diagnose "Sarkoidose" nur in Vorschlag gebracht werden (UEHLINGER (1955)). Durch kritische Abwägungen der verschiedenartigen Untersuchungsbefunde wurde festgestellt, daß es kein pathognomonisches Symptom für die Sarkoidose gibt. Es muß deshalb geprüft werden, inwieweit einzelne Symptome für die Sarkoidose charakteristisch sind und ob die Beweiskraft durch Kombination verschiedenartiger Untersuchungen gesteigert werden kann.

1.) Klinischer Befund

Das klinische Bild der Sarkoidose im Kiefer-/Gesichtsbereich ist vielgestaltig und uncharakteristisch. Es entspricht dem Bild verschiedener Krankheiten entzündlicher oder neoplastischer Natur, meist weist die histologische Untersuchung darauf hin, daß eine epitheloidzellige Granulomatose vorliegt. Die Betrachtungen - S.18 - haben bereits gezeigt, daß der histologische Befund "epitheloidzellige Granulomatose" Ausdruck verschiedenartiger Krankheiten sein kann.

2.) Histologischer Befund

Das Sarkoidoseknötchen ist für die Sarkoidose typisch , aber nicht pathognomonisch. Es ist mosaikartig aus Epitheloidzellen aufgebaut. Im Gegensatz zum Tuberkel fehlt die zentrale Verkäsung. Es wird nicht nur bei Sarkoidose gefunden, sondern auch bei Fremdkörperreaktionen, spezifischen Erkrankungen usw. Auch Schaumann-Körperchen und "asteroid bodies" werden heute nicht mehr als pathognomonisch für die Sarkoidose angesehen. Ihr Fehlen spricht nicht gegen eine Sarkoidose. Andererseits werden dieselben auch bei anderen Krankheiten gefunden. Riesenzellen sind im Sarkoidoseknötchen selten. Das Vorkommen mehrerer Riesenzellen schließt jedoch eine Sarkoidose nicht aus. Granulome aus Epitheloidzellen ohne Riesenzellen, mit fehlendem lymphozytären Randwall und fehlendem zentralen nekrobiotischen Prozeß sprechen mehr für eine Sarkoidose. Wenn dagegen ein Granulom vorwiegend aus Epitheloidzellen, Histiozyten, mehreren Riesenzellen vom Fremdkörper- oder Langhanstyp besteht, einen lymphozytären und histiozytären Randsaum und reichlich intrazytoplasmatische Fremdkörpereinschlüsse besitzt, entspricht dieser Befund meist einem Pseudosarkoid (MOHR (1965)).

Daraus ist zu erkennen, daß der Pathologe bei Epitheloidzell-Granulomen aus dem histologischen Schnittbild lediglich eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose stellen kann. Es ist deshalb bei der Diagnostik eine besonders enge Kooperation von Pathologen und Kliniker nötig. Die morphologische Beurteilung von Gewebsschnitten ohne Kenntnis der klinischen Untersuchungsergebnisse von Epitheloidzellgranulomen aus dem Kiefer-/Gesichtsbereich würde zu Fehldiagnosen Anlaß geben.

3.) Nachweis multipler Organmanifestationen

Ein wichtiges Hinweissymptom für die Sarkoidose ist der histologische Nachweis von typischen Epitheloidzellgranulomen in mehreren Organen (z.B. Haut,Schleimhaut,Lymphknoten). Lokalisierte Pseudosarkoide sind auf den Ort der einwirkenden Schädlichkeit beschränkt. Multilokuläre Pseudosarkoide können durch gezielte Untersuchungen, z. B. durch den Nachweis der Ursache (Nematoden,Brucella BANG),abgegrenzt werden. Bei diesen multilokulären Pseudosarkoiden sind zwar ebenfalls oft mehrere Organe befallen. Sie lassen jedoch nicht den charakteristischen intrathorakalen Stadienverlauf der Sarkoidose erkennen.

4.) Stadienverlauf im Röntgenbild

Ein Befall der mediastinalen Lymphknoten bei generalisierter Sarkoidose wird in 94 % (MAYOCK et al. (1963)) bis 100 % (WURM et al. (1965)) festgestellt. Die Röntgenuntersuchung des Thorax ergibt somit bei der generalisierten Sarkoidose einen wichtigen diagnostischen Hinweis. Bei über 2500 Fällen fanden WURM et al. (1965), daß die Sarkoidose intrathorakal in röntgenologisch verfolgbaren Stadien abläuft:

1.) Schwellung der mediastinalen Lymphknoten
2.) Lungenbeteiligung
3.) Lungenfibrose

Für die Thoraxbeurteilung im Hinblick auf die Sarkoidose besitzt eine einzelne Röntgenaufnahme nur einen geringen Aussagewert, da andere Krankheiten, z. B. Tuberkulose, Silikose und auch die multilokulären Pseudosarkoide, ähnliche Röntgenbefunde zeigen. Charakteristisch, nach WURM sogar beweisend, ist der röntgenologisch erkennbare Verlauf der intrathorakalen Sarkoidose. Die röntgenologische Verlaufsuntersuchung ist deshalb ein wichtiges differentialdiagnostisches Symptom.

5.) Immunbiologische Untersuchung

Vielfach wird verminderte Tuberkulinreaktion als typischer Befund beim Vorliegen einer Sarkoidose beschrieben. Eine verminderte Tuberkulinempfindlichkeit wird jedoch nicht nur bei Sarkoidose beobachtet. Andererseits kann die Sarkoidose auch

ein positives Tuberkulinverhalten aufweisen (WURM (1963)). Auch dieses Symptom besitzt also nur einen begrenzten Aussagewert. Das gleiche gilt für die Veränderung der Gammaglobulinfraktion im Serum. Eine Vermehrung der Gammaglobuline wird in 47 % (MAYOCK et al. (1963)) beobachtet.

Dem KVEIM-Test wird ein hoher diagnostischer Wert beigemessen. Bei generalisierter Sarkoidose sind in bis 94 % positive Testergebnisse zu erwarten, wenn mit einem wirksamen, standardisierten Antigen und bei aktiver Sarkoidose getestet wird. Die lange Reaktionsdauer weist auf eine verminderte Reaktionsfähigkeit bei Sarkoidose hin. Die ziemlich hohe klinische Signifikanz des KVEIM-Tests scheint gesichert zu sein. Die Erklärung des Wirkungsmechanismus vom KVEIM-Test beruht allerdings noch auf Hypothesen.

Keiner der geschilderten Einzelbefunde beweist eindeutig das Vorliegen einer Sarkoidose. Bei Zusammentreffen mehrerer Symptome kann jedoch die Diagnose Sarkoidose mit großer Sicherheit gestellt werden. Daraus ergibt sich, daß zur klinischen Diagnostik verschiedenartige Untersuchungsmethoden kombiniert werden müssen.

Zur Ätiologie der Sarkoidose stehen 3 Theorien zur Diskussion. Die Sarkoidose wird aufgefaßt als:

1.) polyätiologisches Syndrom
2.) Krankheitseinheit, verursacht durch einen (unbekannten) Erreger
3.) atypische Tuberkulose.

Für keine dieser Theorien wurden bis heute schlüssige Beweise geliefert. Bei Annahme einer Polyätiologie würde das Wesen der Sarkoidose in einer bestimmten Reaktionsform des Organismus bestehen. Eine solche spezifische Reaktionslage konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Trotzdem wird die Sarkoidose von vielen Autoren nosologisch als Reaktionskrankheit angesehen. Der Syndromtheorie wird entgegengehalten, daß es nicht gelungen ist, mit Agentien, die lokale Pseudosarkoide hervorrufen, experimentell eine generalisierte Sarkoidose zu erzeugen. Derartige Agentien konnten auch nicht bei einer generalisierten

Sarkoidose gefunden werden. Der überall gleiche Krankheitsablauf der Sarkoidose veranlaßt trotz nicht gelungenem Erregernachweis, viele Autoren von einer Krankheitseinheit zu sprechen. Diese Auffassung wird durch die Spezifität des KVEIM-Tests gestützt. Die Ursache der Sarkoidose sehen viele Autoren in einem unbekannten Erreger. Angesichts des bevorzugten Befalls der mediastinalen und abdominellen Lymphknoten im Primärstadium der Sarkoidose wäre es denkbar, daß die Atemwege oder der Verdauungstrakt die Eintrittspforte dieses Erregers sind. Bisher wurde kein typischer Erreger nachgewiesen. Der manchmal gelungene Nachweis von Tuberkelbazillen ist umstritten. Der typische intrathorakale Stadienverlauf deutet jedoch auf einen Ausbreitungsmodus: intrathorakale Lymphknoten - Lunge - Gesamtorganismus hin. Dieser Stadienverlauf läßt eine infektiöse Erkrankung denkbar erscheinen. Es ergibt sich die Frage, ob eine wiederholte oder einmalige Infektion durch den Erreger erfolgt. Es wäre möglich, daß der Erreger nach der Erstinfektion, mit den heutigen Methoden nicht nachweisbar, im Organismus verweilt und durch ständige Stimulation der Immunmechanismen die Sarkoidose prägt. Der Erreger kann andererseits sofort im Organismus zerstört werden und ist deshalb nicht nachweisbar; zur Ausbildung des typischen Sarkoidoseverlaufs wären wiederholte Infektionen erforderlich. Weiterhin ist es möglich, daß bereits beim ersten, vielleicht auch erst beim zweiten Kontakt des Erregers mit dem Organismus Immunreaktionen ausgelöst werden, die dann autonom zur Ausbildung der Sarkoidose führen. Anzeichen einer allergisch-hyperergischen Reaktion in den Primärstadien der Sarkoidose (Gelenkschmerzen, Erythema nodosum, Eosinophilie im Blut, rheumatische Knoten im Herzen und Granulome in den Gefäßwänden) stützen diese Vorstellungen.

Viele Autoren halten aufgrund eines Tuberkelbazillennachweises bei der Sarkoidose an der Vorstellung fest, die Sarkoidose sei eine torpide verlaufende, anergische Tuberkuloseform. Dafür sprechen u.a. die verminderte Tuberkulinreaktion, Übergänge zwischen Sarkoidose und Tuberkulose und die erwiesene Tuberkuloseexposition bei vielen Sarkoidosekranken. Gegen eine

anergische Form der Tuberkulose sprechen die Anzeichen einer allergisch-hyperergischen Reaktion besonders im Frühstadium. Diese Theorie ist in letzter Zeit auf Grund der Befunde von MANKIEWICZ (1963) in modifizierter Form wieder in den Vordergrund getreten. MANKIEWICZ hat festgestellt, daß Mykobakterien bei Sarkoidosepatienten durch Phagen eine lysogene Umwandlung erfahren, da Sarkoidosekranke keine Antikörper gegen Mykobakteriophagen bilden können. Die Annahme, daß derartig veränderte Mykobakterien die Ursache der Sarkoidose sind, ist mit mehreren Argumenten vereinbar, die sonst gegen eine tuberkulöse Ätiologie sprechen. Wenn die Mykobakterien so verändert werden, daß sie mit den heutigen Untersuchungsmethoden nicht mehr nachweisbar sind, wäre der fehlende Bazillennachweis, aber auch die gehäufte Tuberkuloseexposition bei Sarkoidose, erklärbar. Das unterschiedliche klinische Bild und der gegensätzliche epidemiologische Verlauf bei Sarkoidose und Tuberkulose fänden ebenfalls eine Erklärung.
Auch diese Auffassung ist bisher nur eine Hypothese. Die Ätiologie der Sarkoidose ist also noch nicht geklärt, eine kausale Therapie deshalb nicht möglich.

Wenn eine tuberkulöse Genese angenommen wird, wären als Kausaltherapie Tuberkulostatika indiziert. Diese sind jedoch wirkungslos. Diese Beobachtung spricht gegen die tuberkulöse Ätiologie, schließt eine solche jedoch nicht aus. Es wäre möglich, daß die Tuberkelbazillen im Gewebe nicht von Tuberkulostatika erreicht werden können, oder daß veränderte Tuberkelbakterien nicht mehr gegen Tuberkulostatika empfindlich sind.

Außer dieser kausal gerichteten, jedoch erfolglosen tuberkulostatischen Behandlung ist die Therapie symptomatisch orientiert. Wenn die Wirkung dieser therapeutischen Maßnahmen beurteilt werden soll, muß die große Neigung der Sarkoidose zu Spontanheilungen berücksichtigt werden. Trotz kritischer Betrachtung zeigt jedoch die Kortikosteroidtherapie eine objektivierbar günstige Wirkung auf die Rückbildung von mediastinalen Tumoren der Sarkoidose, manchmal jedoch auch eine Verstärkung der Fibrosierung der Sarkoidoseknoten. Es entsteht deshalb die Frage, ob und wann die Sarkoidose behandelt werden soll. Wenn

man in Betracht zieht, daß selbst umfangreiche Sarkoidosegranulome in wichtigen Organen vielfach kaum funktionelle Störungen verursachen und spontan zur Ausheilung kommen können, wäre vielfach eine Therapie nicht nötig. Es wird sogar über eine Verstärkung der Fibrosierung in den Organen durch eine Kortikosteroidtherapie berichtet. Die Organfunktion würde also durch die Therapie sogar noch verschlechtert werden. Ein solcher Übergang in eine Fibrose kommt unter der Kortikosteroidtherapie nur selten vor. In der Regel können viele Sarkoidosefälle durch geeignete Kortikosteroide vor einer Fibrose bewahrt werden.

Die Sarkoidoseknoten im Kiefer-/Gesichtsbereich sind auf Grund funktioneller und ästhetischer Störungen behandlungsbedürftig. Solche örtlichen Manifestationen können entweder durch die allgemeine Kortikosteroidtherapie oder durch lokale Kortikosteroidinfiltration behandelt werden. Die Frage, ob in solchen Fällen allgemein oder lokal behandelt werden soll,hängt von der Behandlungsbedürftigkeit der allgemeinen Sarkoidose und vom Gewebsbild der Sarkoidoseknoten im Gesicht ab. Granulome aus Epitheloidzellen und Lymphozyten können sich spontan oder durch Kortikosteroide zurückbilden. Dagegen können sich narbig umgewandelte Sarkoidoseknoten weder spontan noch unter Kortikosteroidbehandlung zurückbilden.

Die allgemeine Behandlung der Sarkoidose mit Kortikosteroiden im Kiefer-/Gesichtsbereich ist angezeigt, wenn Allgemeinmanifestationen der Sarkoidose (Lunge, usw.) behandlungsbedürftig sind und wenn das Gewebsbild der Sarkoidoseknoten im Kiefer-/Gesichtsbereich eine Rückbildung noch möglich erscheinen läßt. Granulome ohne Fibrosierung werden zurückgebildet. Ein Vorteil der allgemeinen Behandlung mit Kortikosteroiden ist, daß auch solche Sarkoidoseknoten behandelt werden, die klinisch noch nicht erfaßbar sind. Nachteile der allgemeinen Kortikosteroidbehandlung sind die Nebenwirkungen der Hormontherapie die bei sonst nicht behandlungsbedürftiger Sarkoidose nicht in Kauf genommen werden können.

Die lokale Anwendung der Kortikosteroide im Kiefer- Gesichts-/bereich ist indiziert, wenn die allgemeine Sarkoidose nicht

behandlungsbedürftig ist, isolierte Sarkoidoseknoten vorliegen und das histologische Gewebsbild dieser Knoten keine Fibrosierung erkennen läßt. Eine Rückbildung solcher Knoten wird durch die lokale Kortikosteroidbehandlung erreicht, ohne daß die Nebenwirkungen der Hormontherapie auftreten. Durch die gezielte Infiltration wird im Granulom eine höhere Konzentration und mit Kristallsuspension eine längere Wirkungsdauer der Kortikosteroide erreicht. Um mit der allgemeinen Kortikosteroidtherapie gleichwirksame Spiegel in Sarkoidoseknoten zu erreichen, müßte so hoch dosiert werden, daß die Nebenwirkungen im Verhältnis zu groß sind. Bei isolierten Sarkoidoseknoten aus Epitheloidzellen und Lymphozyten ohne Zeichen der Vernarbung stellt die lokale Infiltration von Kristallsuspension die Methode der Wahl dar (SCHÜLE (1967)).

Sarkoidoseknoten mit Vernarbung werden weder spontan noch durch Kortikosteroide zurückgebildet. Narben müssen deshalb excidiert werden. Durch die Excision der Narben werden jedoch Rezidive nicht verhindert. Eine Rezidivbildung kann durch Kortikosteroide, zumindest während deren Wirkungsdauer verhindert werden. Es ist deshalb empfehlenswert, die Narbenexcisionen mit einer allgemeinen Kortikosteroidmedikation zu kombinieren (SCHÜLE (1967)). Ohne temporäre Kortikosteroidbehandlung wäre die Wahrscheinlichkeit groß, daß sich ein Teil der multipotenten Bindegewebszellen in den frischen Operationsnarben unter der induzierenden Wirkung der Sarkoidose in Epitheloidzellen umwandelt. Während der Differenzierung des Narbengewebes besteht eine erhöhte Rezidivgefahr. Durch den temporären Kortikosteroidschutz wird diese kritische Zeit überbrückt, indem die Proliferation des retikulären Gewebes gehemmt und eine Epitheloidzellbildung verhindert wird. In der ausdifferenzierten Narbe besteht die verstärkte Neigung zur Epitheloidzellproliferation wegen des geringeren Anteils von jugendlichen Zellelementen in der Narbe nicht mehr. Daraus ergibt sich, daß die temporäre Kortikosteroidtherapie mindestens so lange durchgeführt werden muß, bis die Narbe völlig ausdifferenziert ist, am besten jedoch einige Zeit darüber hinaus.
Die temporäre Kortikosteroidbehandlung kann entweder allgemein oder lokal durch Infiltration von Kristallsuspensionen

durchgeführt werden. Für die Heilungsphase nach chirurgischen Interventionen erscheint eine allgemeine Kortikosteroidbehandlung doch günstiger. Dadurch wird ein gleichmässiger Gewebsspiegel erzeugt. Dagegen entstehen durch die lokale Infiltration von Kristallsuspensionen von Kortikosteroiden leicht Konzentrationsunterschiede der Medikamente im Gewebe. Diese können zu Heilungsstörungen führen, wenn örtlich eine zu hohe Dosierung auftritt. Vor allem wird durch die Allgemeinbehandlung zugleich die Ausbreitungstendenz der internen Sarkoidose unterdrückt und damit die Rezidivgefahr gemindert. Die unter dieser Behandlung durchgeführte Excision vernarbter Sarkoidosegranulome stellt keine kausale Therapie der Sarkoidose im Kiefer-/Gesichtsbereich dar. Die Allgemeinkrankheit Sarkoidose mit der Neigung zur Generalisierung und Rezidiven besteht weiter. Es entsteht außerdem eine neue Narbe, in der z.B. Spuren von Handschuhpuder oder Catgutreste als neuer Lokalisationsreiz für die Sarkoidose wirken können. Es wird wiederholt berichtet, daß sich eine Sarkoidose erst nach einer Latenzzeit von über 20 Jahren in Narben manifestiert hat. Dem wird aber entgegengehalten, daß sich erst, etwa 20 Jahre nach dem Ereignis das zur Narbe führte, die Sarkoidose entwickelt habe, die dann Sarkoidosegranulome in der Narbe induzierte. Es sind demnach jederzeit Rezidive möglich, wenn die allgemeine Sarkoidose entsprechend aktiv ist.

Die Excision eines vernarbten Sarkoidoseknotens kann sehr selten einmal eine kausale Therapie darstellen, wenn nämlich dieser Knoten nur noch einen Rest einer inzwischen spontan abgeheilten Sarkoidose darstellt. Eine echte Heilung der Sarkoidose im Kiefer-/Gesichtsbereich ist, außer bei Spontanheilung, mit den heutigen Behandlungsmaßnahmen nicht möglich. Dennoch kann die Sarkoidose im Kiefer-/Gesichtsbereich durch die symptomatische Therapie bei richtig eingesetzten Behandlungsmethoden entscheidend gebessert werden, vor allem in ästhetischer und funktioneller Hinsicht. Die Wahl der im Einzelfall geeigneten Behandlungsmethode wird durch die Abwägung sämtlicher klinischer Befunde und des histologischen Bildes bestimmt.

XII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Therapie der epitheloidzelligen Granulomatosen im Kiefer-/Gesichtsbereich setzt die sorgfältige diagnostische Abgrenzung der Sarkoidose von den Pseudosarkoiden voraus.
In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst die historische Entwicklung des Krankheitsbegriffes "Sarkoidose" untersucht. Durch kritische Betrachtung der Pathohistologie, Ätiologie und Immunologie wurde versucht, eine den heute vorliegenden Befunden und Erkenntnissen entsprechende Klassifikation der Sarkoidose vorzunehmen und Richtlinien für die Diagnose abzuleiten. Es zeigte sich, daß der Pathologe die Diagnose "Sarkoidose" aus dem Gewebsbild nur "in Vorschlag bringen" kann, daß zur Diagnosestellung vor allem klinische Befunde herangezogen werden müssen. Bei der kritischen Beleuchtung der Symptome und Untersuchungsmethoden zeigte sich jedoch, daß kein einzelnes Symptom für die Sarkoidose pathognomonisch ist. Durch Kombination verschiedenartiger Untersuchungsmethoden kann jedoch die Diagnose 'Sarkoidose" mit großer Sicherheit gestellt werden.

Die verschiedenen Auffassungen über die Ätiologie der Sarkoidose werden kritisch gegeneinander abgewogen. Die verschiedenen Theorien sind noch nicht bewiesen. Aus diesem Grund ist auch keine kausale Therapie der Sarkoidose möglich.

Die Sarkoidose im Kiefer-/Gesichtsbereich kann durch symptomatische Maßnahmen erfolgreich behandelt werden. Sarkoidoseknoten im Kiefer-/Gesichtsbereich, die noch nicht narbig umgewandelt sind, bilden sich sowohl unter allgemeiner Kortikosteroidtherapie, als auch unter lokaler Kortikosteroidtherapie mit Kristallsuspension zurück. Bei fibrös umgewandelten Granulomen wird mit Kortikosteroiden keine Rückbildung erzielt. Narben müssen, wenn sie funktionell und ästhetisch stören, unter Kortikosteroidschutz excidiert werden. Die Vor- und Nachteile der Therapie werden kritisch untersucht.

XIII. LITERATURVERZEICHNIS

1.) A l a j o u a n i n e, T., M i l l i e z, L.P., M a r t i n, J.
Bull. Soc. med. Hôp. Paris III, 1, 561 (1941)
zit. nach Schubert, K., Neuss O. (1958)

2.) A l e x a n d e r, H.
Über atypische Tuberkulose (Boecksche Krankheit).
Wien. med. Wschr. 1, 269 (1939)

3.) A p l a s, V.
Zum ätiologischen Problem des Morbus Boeck.
Arch. klin. exp. Derm. 213, 512 (1961)

4.) - Zelleinschlüsse beim Morbus Besnier-Boeck-Schaumann.
Klin. Wschr. 39, 53 (1961)

5.) - Die Ätiologie der Sarkoidose im Lichte einer neuen histologischen Nachweismethode für Mykobakterien.
Arch. klin. exp. Derm. 223, 275 (1965)

6.) A n d e r s o n, R., B r e t t, G.Z., G e r a i n t - J a m e s, D., S i l t z b a c h, L.E.
The prevalence of intrathoracic sarcoidosis.
Med. thorac. 20, 152 (1963)

7.) A r o l d, C.
Die Tuberkulose der oberen Luftwege und der Mundhöhle.
In: Hdb. d. Tuberk. BD IV, S. 130 (1964)

8.) - Die Behandlung der Sarkoidose.
In: Hoppe R.: Sarkoidose. Bericht über Tagg. der Rhein.westf. Tuberk.-Vereing. in Düsseldorf am 14. März 1964, Sttgt. Schattauer (1965) S. 121

9.) A s s m a n n, H.
Klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen.
Berlin (1935), Springer

10.) B a n y a i,
zit. nach Öger, O. (1962)

11.) B a t h e s, G.S., W a l s h, J.Am.
Boeck's Sarcoid. Observations on seven patients. One Autopsy.
Ann. Intern. Med. 29, 306 (1948)

12.) B a r m w a t e r, K.
Über die Behandlung von Boecks Sarkoid auf den Schleimhäuten.
HNO-Arzt 29, 234 (1938)

13.) B e a u m o n t, P.M.
zit. nach Lebacq, F. (1964):
La sarcoidose. Brüssel: Arscia S.A. (1964)

14.) B e c k e r, V.
Die Elasticodiairese in Fremdkörperriesenzellen.
Virchow's Arch. path. Anat. 325, 397 (1954)

15.) B e c k e r, W.
Erkrankungen der Speicheldrüsen einschliesslich Tumoren, jedoch ausschliesslich Fazialischirurgie.
In: Berendes, J.: HNO-Heilk. Bd. II, Teil 1, Thieme, Sttgt. (1963)

16.) B e e k, van C., H a e x, A.J.C.
Acta med. scand. 113, 125 (1943)
zit. nach Zettergren, L. (1954)

17.) B e e s o n, P.B.
in The Year Book of Medicine (1953 - 1954 Year Book Series), Chicago (1953)
zit. nach Refvem, O. (1954)

18.) B e r b l i n g e r, W.
Acta davosiana 5, 19, (1939)
zit. nach Kalkoff, K.W. (1955)

19.) - Morbus Boeck und Tuberkulose.
Med. Welt 1726 (1960)

20.) B e r d e l, W.
Über ein neues Behandlungsverfahren des chron. progressiven Morbus Boeck.
Z. Immunforsch. 126, 424 (1964)

21.) B e r g, S., B e r g s t r a n d, H.
Beitrag zur Klinik und Pathologie der benignen Lymphogranulomatose.
Beitr. Klin. Tuberk. 90, 536 (1937)

22.) B e r i n g, F.
Zur Kenntnis des Boeckschen Sarkoids.
Derm. Z. 17, 404 (1910)

23.) B e r n s t e i n, E.T., L e i d e r, M.
Cutaneous sarcoidosis as an expression of syphilis.
J. invest. Derm. 15, 75 (1950)

24.) B e s n i e r, M.W.
Le musée de l'Hopital St. Louis: Iconographie des maladies cutanées et syphiliques.
Dtsche. Ausgabe (1895)
zit. nach Ehring, F. (1965)

25.) - Lupus pernio de la Face; Synovites fungueuses (Scrofulo-tuberculeuses) symetriques des extrémités superieures.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 10, 333 (1889)

26.) B i r k h ä u s e r, H.
Schweiz. med. Wschr. 87, 1434 (1957)
zit. nach Öger, O. (1962)

27.) B l e g v a d, O.
Boecks Sarkoid der Conjunctiva.
Acta ophthal. (Kbh.) 9, 180 (1931)

28.) B o e c k, C.
Multiple benigne Sarcoids of the skin.
Amer. J. Cut. Dis. 17, 543 (1898)

29.) - Weitere Beobachtungen über das multiple Sarkoid der Haut.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 153 (1900)

30.) - Fortgesetzte Untersuchungen über das multiple benigne Sarkoid.
Arch. Derm. Syph.(Berl.) 73, 71 (1905)

31.) B o n n e v i e, P.
Über einen Fall von sehr ausgebreiteter subakuter Lymphogranulomatosis benigna mit Lupus follikularis - s. miliaris disseminatus.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 176, 732 (1958)

32.) -, W i t h, T.K.
Ein Fall von Sarkoid Boeck (Lymphogranulomatosis benigna) zur Heilung gekommen unter Entwicklung einer aktiven multiplen Tuberkulose und unter Änderung der Tuberkulinreaktivität.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 175, 407 (1937)

33.) B r e t t, C.Z.
Tubercle (Edinb.) 46, 412 (1965)
zit. in Prax. Pneumol. 20, 247 (1966)

34.) C a h n, L.R., E i s e n b u d, L., B l a k e, M.N., S t e r n, D.
Biopsies of normal-appearing palates of patients with known sarcoidosis.
Oral Surg. 18, 342 (1964)

35.) C h a n i a l, G.
Etiologie du syndrome de Besnier-Boeck. (Etude critique). Thèse.
Lyon (1937)

36.) C h a p m a n n, J.S., S p e i g h t, M.
Further studies of mycobacterial antibodies in the sera of patients with known sarcoidosis.
Acta med. scand. 176 (supp. 425), 61 (1964)

37.) C i t r o n, K.M.
Skin tests in sarcoidosis.
Tubercle, 38, 33 (1957)

38.) C o l o v e r, J.
Sarcoid with involvement of the nervous system.
Brain 71, 451 (1948)
zit. nach Kämpfer, R. (1964)

39.) C o r d e s, C.
Ein polysymptomatischer Morbus Besnier-Boeck-Schaumann mit Nasenveränderungen.
HNO (Berl.) 3, 268 (1952)

40.) C o s t e, M.F.
Critéres et frontiêres de la maladie de Schaumann.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 12, 6 (1945)

41.) C o v e l, E.
Boeck's sarcoid in mucous membrane.
Oral Surg. 7, 1242 (1954)

42.) C o w d e l l, R.H.
Sarcoidosis: with special reference to diagnosis and prognosis.
Quart. J. Med. 23, 29 (1954)

43.) C r e f e l d, von S.
Over de ziekte van Besnier-Boeck.
Ned. T. Geneesk. 84, 4 (1941)

44.) C r e s t o n, J.E., D i b b l e, Ph.A.
Nasal sarcoidosis.
Arch. Otolaryng. 74, 210 (1961)

45.) C u n n i n g h a m, J.A.
Characteristics of stellate inclusions in giant cells and the associated tissue reaction.
Amer. J. Path. 27, 761 (1951)

46.) C u r t i s, G.T.
Sarkoidose des Nasenbeines.
Brit. J. Radiol. 37, 68 (1964)

47.) D a n b o l t, N.
On Kveim's reaction in Boeck's sarcoid.
Acta med. scand. 114, 143 (1943)

48.) - Omkring Boeck's sarkoids etiologi, saerling i lys av den positive kutanreaksjon, Kveim's reaksjon.
Nord. med. T. 29, 118 (1946)

49.) - On the skin test with sarcoid-tissue-suspension (Kveim's reaction).
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 31, 1 (1951)

50.) - Postgrad. med. J. 34, 245 (1958)

51.) - Kveim's reaction and its significance in sarcoidosis research.
Acta derm. venereol. (Stockh.) 42, 355 (1962)

52.) -, W i s l ö f f - N i l s e n, R.
Investigations in the course of Kveim's reaction and its clinical value.
Acta derm. venereol. (Stockh.) 25, 489 (1945)

53.) D a n l o s, B l o c h, B.
Ann. Derm. Syph. (Paris) p. 983 (1901)
zit. nach Zettergren, L. (1954)

54.) D a r i e r, J.
Considération sur la nature des sarcoides.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 41, 999 (1934)

55.) D e t t e, W.
Das Sarkoid an der Mundschleimhaut und den Lippen.
Med. Diss. Würzburg (1952)

56.) D o d e n, W.
Chemotherapie und klimatische Behandlung der Augentuberkulose.
Regensbg. Jb. ärztl. Fortbild. 6, 370 (1957/58)

57.) D o o s e, H., B e n d e r l i, C.
Beitrag zur Boeckschen Erkrankung im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 107, 218 (1958)

58.) D r e s s l e r, M.
Boecksche Krankheit der Lungen bei Geschwistern.
Schweiz. med. Wschr. 19, 417 (1938)

59.) - Familiäres Vorkommen der Besnier-Boeckschen Krankheit.
Schweiz. med. Wschr. 20, 269 (1939)

60.) E h r i c h, W.E.
Die Entzündung.
Hdb. d. allg. Path. Bd. VII/1, S. 1
Berlin , Göttingen, Heidelberg: Springer (1956)

61.) - Eigenschaften und Bildung humoraler und zellständiger Antikörper.
Arch. klin. exp. Derm. 213, 313 (1961)

62.) E h r i n g, F.
zit. nach Jordan, P., Ehring, F.
Klinik, Ätiologie und Therapie des Morbus Boeck.
In: Fortschr. prakt.Derm. Venerol. BD. III, S. 288
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer (1960)

63.) - Die Sarkoidose der Haut.
In: Hoppe, R.: Sarkoidose. Bericht über Tagg. der Rhein. westf. Tuberk.-Vereing. in Düsseldorf am 14. März 1964, Sttgt. Schattauer (1965), S. 133

64.) E n d r e s,
Hautarzt, 4, 486 (1953)
zit. nach Schubert, K., Neuss, O. (1958)

65.) E n g l e, R.L.jr.
The association of iron-containing crystals with Schaumann-bodies in the giant cells of granulomas of sarcoid type.
Amer. J. Path. 27, 1023 (1951)

66.) - Sarcoid and sarcoid-like granulomas.
A study of 27 post-mortem examinations.
Amer. J. Path. 29, 53 (1953)

67.) E p s t e i n, W.L., M a y o c k, R.L.
Induction of allergic contact dermatitis in patients with sarcoidosis.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 96, 786 (1957)

68.) F a s s k e, E., M o r g e n r o t h, K.
Pathologische Histologie der Mundhöhle.
S. Hirzel, Leipzig (1964), S. 91

69.) F e r g u s o n, R.H., P a r i s, J.
Sarcoidosis.
Arch. Intern. Med. 101, 1065 (1958)

70.) F i s h e r, A.M.
Trans. Amer. clin. climat. Ass. 59, 58 (1948)
zit. nach Kämpfer, R. (1964)

71.) F l e i s c h e r, B.
Über epitheloidzellige Granulomatose.
Albrecht von Graefes Arch. Ophthal. 143, 435 (1940/41)

72.) F l e i s c h n e r, F.
Die Erkrankung der Knochen bei Lupus pernio und Boecks Miliarlupoid.
Fortschr. Röntgenstr. 32, 193 (1924)

73.) F l e m i n g, J.W., R u n y o n, E.H., C u m m i n g s, M.M.,
An evaluation of the hemagglutination test for tuberculosis.
Amer. J. Med. 10, 704 (1951)

74.) F o r c h h a m m e r, H.
Lupus pernio.
Derm. Z. 14, 770 (1901)

75.) F r a z i e r, C.N., H u, C.K.
Isolation of Treponema pallidum from subcutaneous sarcoid.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 30, 898 (1933)

76.) F r e s e n, O.
Untersuchungen zur Struktur und Genese des Tuberkels als Beitrag zur tuberkulösen Entzündung.
I. Mitt.: Die Epitheloidzelle.
Virchow's Arch. path. Anat. 317, 491 (1950)
II. Mitt.: 317, 517 (1950)

77.) - Die gestaltliche Betrachtung des Morbus Boeck.
Ergebn. ges. Tuberk. u. Lung.-Forsch. XIV, 603 (1958)

78.) F r i e d, K.H.
Tuberk.-Arzt 12, 310 (1958)

79.) F r i o u, G.J.
A study of the cutaneous reactions to oidomycin, trichophytin and mumps, skin-test-antigens in patients with sarcoidosis.
Yale J. Biol. Med. 24, 533 (1952)

80.) F u l d, H.
Sarcoidosis, treated with chloroquine.
Lancet 2, 1029 (1960)

81.) F u n k, C.F.
Morbus Besnier-Boeck-Schaumann. Die Sarkoidose.
In: Gottron, H.A., Scheinfeld, W.: Dermatologie und Venerologie. Bd. II/2, 1200 (1958)

82.) G a n g u i n, H.G.
Allergie und Asthma 2, 88 (1956)
zit. nach Öger, O. (1962)

83.) G a n s, O.
Dermat. Z. 33, 67 (1921)
zit. nach Kalkoff, K.W. (1955)

84.) G l a n d e r, R.
Z. Kinderheilk. 102, 267 (1954)
zit. nach Öger, O. (1962)

85.) G ö c k e r m a n n, W.H.
Sarcoids and related lesions. Report of 17 cases; review of recent literature.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 18, 237 (1928)

86.) G o t t h e i l, W.S.
Amer. J. Derm. (J. cut. gen. urin. Dis.) 400 (1902)
zit. nach Zettergren, L. (1954)

87.) G o t t r o n, H.
Zbl. Hautkrkh. 61, 321 (1939)
zit. nach Kalkoff, K.W. (1955)

88.) - Hauttuberkulose.
In: Deist, H., Krauss, H.: Die Tuberkulose, ihre Erkennung und Behandlung.
Sttgt. Enke (1959)

89.) G o u g e r o t, H.
Sarcoides: Syndrome et adjectif. Multicité des causes: frequence de la tuberculose.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 41, 1017 (1934)

90.) G r a m p a, G.
The morbid anatomy of sarcoidosis.
Panminerva med. 8, 18 (1966)

91.) G r a v e s e n, P.B.
Lymphogranulomatosis benigna.
Zbl. Tuberk.-Forsch. 55, 489 (1943)

92.) G r e e n b e r g, G., F e i z i, T., J a m e s, D.G. B i r d, R.
Serumeiweißkörper bei der Sarkoidose.
Lancet II, 1313 (1964)

93.) G r e i t h e r, A., G o e r z, G.
Grenzen und Gefahren der Kortikosteroid-Behandlung in der Dermatologie.
Dtsch. med. Wschr. 89, 26, 1241 (1964)

94.) G r i l l o, V.
La linfogranulomatosa benigna di Schaumann. (Malattia B.B.-Sch.)
Boll. Soc. med.-chir. Catania 7, 775 (1939)

95.) G u s e k, W.
Histologie und elektronenmikroskopische komparative Zytologie tuberkulöser und epitheloidzelliger Granuloma.
Fortschr. Tuberk.Forsch. 14, 97 (1965)

96.) - Vergleichende Cytologie und Histogenese des Sarkoidosegranuloms.
Arch. klin. exp. Derm. Bd. 227 (Kongreßbericht) (1966)

97.) - Über die Ultrastrukturen und Natur der Epitheloidzellen.
Frankfurt. Z. Path. 69, 685 (1959)

98.) - Submikroskopische Untersuchungen zur Feinstruktur aktiver Bindegewebszellen.
Habilitationsschrift, Hamburg (1960)
Sttgt. G. Fischer (1962)

99.) H a a s, E., H o l z m a n n, H.
Sarkoidose (M. Besnier-Boeck-Schaumann) der Nase.
Z. Laryng. Rhinol. 43, 558 (1964)

100.) H a g n - M e i n i c k e, F.
Boeck's sarcoid and its relation to tuberculosis.
Acta tuberc. scand. 18, 1 (1944)

101.) H a l l o p e a u, H., E c k
Contribution à l'etudes des sarcoides.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 985 (1902)

102.) H a m p e r l, H.
Zur Histologie der Boeckschen Krankheit.
Med. Welt 702 (1940)

103.) H a n t s c h m a n n, L.
Über torpide sklerosierende Tuberkulosen mit eigenartigem großzelligem histologischen Befund.
Ergebn. ges. Tuberk.Forsch. 9, 1 (1939)

104.) - Besnier-Boeck-Schaumann-Krankheit.
Klin. d. Gegenw. 1, 321 (1955)

105.) H a r r e l l, G.T.
Generalized sarcoidosis of Boeck. A clinical review of 11 cases with studies of the blood and the etiological factors.
Arch. intern. Med. 65, 1003 (1940)

106.) H a r r e r, G., L a u b i c h l e r, W.
Über das Heerfordt-Syndrom. Ein Beitrag zur klinischen Diagnose meningo-zerebraler Formen des Morbus Besnier-Boeck-Schaumann.
Wien. med. Wschr. 115, 285 (1965)

107.) H a x t h a u s e n, G.T.
On the Kveim reaction in Boeck's disease.
Brit. J. Tuberc. 42, 7 (1948)

108.) H e e r f o r d t, C.F.
Über eine "Febris uveoparotidea subchronica" an der Glandula parotis und der Uvea des Auges lokalisiert und häufig mit Paresen der zerebrospinalen Nerven kompliziert.
Albrecht von Graefes Arch. Ophthal. 70, 254 (1909)

109.) H e i l m e y e r, L., W u r m, K., R e i n d e l l, H.
Klinik des Morbus Boeck.
Beitr. Klin. Tuberk. 114, 46 (1955)

110.) - Der Morbus Boeck von Lunge und Mediastinum.
Münch. med. Wschr. 98, 145 (1956)

111.) H e i n, J.
Regensbg. Jb. ärztl. Fortbild. 7, 1 (1958/59)

112.) H e r i n g, H., S c h e i d, P.
Kritische Bemerkungen zum Melkerson-Rosenthal-Syndrom als Teilbild des Morbus-Besnier-Boeck-Schaumann.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 197, 344 (1954)

113.) H e r x h e i m e r, G., R o t h, W.
Beitr. path. Anat. 61, I (1916)
zit. nach Zettergren, L. (1954)

114.) H i r s c h, E.F.
Radial inclusions of giant cells.
Arch. Path. 20, 665 (1935)

115.) H i r s c h, J.G.
Experimental Treatment with Chloroquine.
Amer. Rev. Resp. Dis. 84, 52 (1961)

116.) H o l l s t r ö m, E.
Acta dermat. venereol. 26, 37 (1945)
zit. nach Zettergren, L. (1954)

117.) H o l t z, K.H., K a l k o f f, K.W.
Intrazytoplasmatische Einschlüsse von Lipopigment bei Sarkoidose.
Klin. Wschr. 40, 337 (1962)

118.) H o y l e, C.
Observations of sarcoidosis.
Brit. J. Tuberc. 41, 92 (1947)

119.) H u e b s c h m a n n, P.
Pathologische Anatomie der Tuberkulose.
Springer, Berlin (1928)

120.) H u t c h i n s o n, J.
Illustrations of Clinical Surgery Consisting of Plates, Photographs, Wood cuts, Diagrams, etc. Illustrating Surgical Diseases, Symptoms and Accidents. Also Operative and other Methods of Treatment with Descriptive Letterpress.
London, J.A. Churchill, Folio p. 42 (1875)

121.) - Cases of Mortimer's Malady (Lupus vulgaris, Multiplex non-ulcerous et non serpiginosus).
Arch. Surg. 9, 307 (1898)

122.) H u r l e y, H.J., S h e l l y, W.B.
Comparison of the granuloma producing capacity of normal and sarcoid granuloma patients: Experimental analysis of the sarcoid diathesis theory.
Amer. J. med. Sci. 237, 385 (1959)

123.) I r g a n g, S.
Sarcoid of Boeck. Report of a case of generalized cutaneous distribution and pulmonary involvement with clinical cure with tuberculin.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 40, 35 (1939)

124.) I s r a e l, H.L.
Etiologic Concept of Sarcoidosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 84, Supp. 5, 20 (1961)

125.) -, S o n e s, M.
Sarcoidosis. Clinical observation of one hundred sixty cases.
Arch. intern. Med. 102, 766 (1958)

126.) I s r a e l, H.L., S o n e s, M., S t e i n, S.C., A r o n s o n, J.D.
BCG-vaccination in Sarcoidosis.
Amer. Rev. Tuberc. 62, 408 (1950)

127.) I s r a e l, H.L., D e L a m a t e r, E., S o n e s, M., W i l l i s, W.D., M i r m e l s t e i n, A.
Chronic disseminated histoplasmosis. An investigation of its relationship to sarcoidosis.
Amer. J. Med. 12, 252 (1952)

128.) J a c k s o n, A.
Amer. J. Ophthal. 8, 361 (1925)
zit. nach Schubert, K., Neuss, O. (1958)

129.) -, K a s s, I.
The realtionship between periarteriitis nodosa and sarcoidosis.
Ann. intern. Med. 38, 288 (1953)

130.) J a d a s s o h n, W.
Die Tuberkulide.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 119, I,10 (1914)

131.) - Korresp.-Bl. schweiz. Ärzte 49, 455 (1919)

132.) - L'origine tuberculeuse de la maladie de Boeck.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 41, 1344 (1934)

133.) J a m e s, D.G.
Diagnosis and treatment of sarcoidosis.
Brit. J. Med. 2, 900 (1956)

134.) - Ocular Sarcoidosis.
Amer. J. Med. 26, 331 (1959)

135.) - Dermatological aspects of sarcoidosis.
Quart. J. Med. 28, 109 (1959)

136.) - Clinical Concept of Sarcoidosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 84, 14 (1961)

137.) - Immunology of Sarcoidosis.
Lancet 2, 633 (1966)

138.) J ü n g l i n g, O.
Ostitis tuberkulosa, multiplex cystica.
Fortschr. Röntgenstr. 22, 375 (1920)

139.) K a l k o f f, K.W.
Welche therapeutischen Maßnahmen sind angezeigt bei rasch fortschreitendem Lupus pernio (Hände und Füße) neben der bisher erfolglosen allgemeinen roborierenden Sanatoriumsbehandlung?
Dtsch. Tuberk.-Bl. 17, 110 (1943)

140.) - Die Tuberkulose der Haut.
Sttgt. Thieme (1950)

141.) - Zur Ätiologie des Morbus Boeck.
Beitr. Klin. Tuberk. 114, 3 (1955)

142.) - Zur Problematik der Sarkoidose.
Derm. Wschr. 147, 593 (1963)

143.) - Einführung, Geschichte und Definition der Sarkoidose.
Arch. klin. exp. Derm. 227
(Kongreßbericht) (1966)

144.) -, H o l t z, K.H.
Zur Mikromorphologie des intrazytoplasmatischen Lipopigments (Ceroid) bei Sarkoidose und anderen Granulomen.
Hautarzt 15, 544 (1964)

145.) -, H ü c k, J.
Die Tuberkulinreizschwelle verschiedener Hauttuberkuloseformen einschliesslich der Boeckschen Krankheit.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 186, 374 (1947)

146.) -, M o h r, H.-J.
Zum Erregernachweis der Boeckschen Krankheit. (Morbus Besnier-Boeck-Schaumann).
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 188, 202 (1949)

147.) K a l l i n g s, L.O., L ö f g r e n, S.
The occurence of natural antibodies in sarcoidosis.
Acta med. scand. 176,(Supp. 425) 33 (1964)

148.) K a l l ó s, P.
Beiträge zur Immunbiologie der Tuberkulose.
Stockholm 136 pp (1941)

149.) K a l m a n, S.J., M a l l e t, S.P.
Aberrant gland and sarcoidosis in the maxilla.
J. Oral Surg. 12, 63 (1954)

150.) K ä m p f e r, R.
Über extrapulmonale Organmanifestationen des Morbus Boeck unter besonderer Berücksichtigung der Schleimhaut der oberen Luftwege.
Tuberk.Arzt 18, 204 (1964)

151.) K i m m i g, J.
Symptomatologie und Therapie der Hauttuberkulose.
Regensbg. Jb. ärztl. Fortbild. 6, 358 (1957/58)

152.) K i s s m e y e r, A., N i e l s e n, J.
Notes sur l'etiologie des sarcoides de Boeck.
Acta derm. venereol. 14, 283 (1933)

153.) K i s s m e y e r, A.
La maladie de Boeck. Sarcoides cutanées benignes multiples.
Copenhagen, S. 147 (1932)

154.) - Sur l'etiologie des sarcoides, maladie specifique générale.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 41, 1327 (1934)

155.) K i s t n e r, F.B., R o b e r t s o n, T.D.
Benign Granulom of the Nose.
J. Amer. med. Ass. 111, 2003 (1938)

156.) K l a u d e r, J.V.
Sarcoid of the eyelids, conjunctiva and uveal tract treated with quinacrine hydrochloride (Atabrine dihydrochloride)
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 68, 474 (1953)

157.) K l i n g m ü l l e r, V.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 84, 323 (1907)
zit. nach Schubert, K., Neuss, O. (1958)

158.) K o h l m a n n, G.
Eine seltene Verlaufsform von hochgradig produktiver Lungentuberkulose mit negativem Bazillenbefund.
Beitr. Klin.Tuberk. 82, 220 (1933)
zit. nach Leitner, St.J. (1942)

159.) K o l a s, St., R o c h e, W.C.
Sarcoidosis lesions primary in the oral cavity: report of a case.
Oral Surg. 18 78/170 (1960)

160.) K o o i j, R.
Sarkoidose oder Lepra?
Brit. J. Derm. 76, 203 (1964)

161.) K r e i b i c h, K.
Über Lupus pernio.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 71, 3 (1904)

162.) -, K r a u s, A.
Beiträge zur Kenntnis des Boeckschen benignen Miliarlupoids.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 92, 173 (1908)
zit. nach Leitner, St.J. (1942)

163.) K r e n, W e i d e n f e l d,
zit. nach Leitner, St.J. (1949)

164.) K u n k e l, H.G., S i m o n, H.J., F u d e n b e r g, H.
Observations concerning positive serological reactions for rheumatoid factor in certain patients with sarcoidosis and other hyperglobulinemic states.
Arthr. and Rheum. 1, 289 (1958)

165.) K u z n i t z k y, E., B i t t o r f, A.
Boecksches Sarkoid mit Beteiligung innerer Organe.
Münch. med. Wschr. 2, 1349 (1915)

166.) K v e i m, A.
En ny og spesifikk kutan-reaksjon ved Boecks sarcoid.
Nord. Med. 9, 169 (1941)

167.) K y r l e, A.
Arch. Derm. 100, 375 (1910)
zit. nach Zettergren, L. (1954)

168.) - Zur Frage des Boeckschen Lupoids.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 119, 117 (1914)

169.) - Die Anfangsstadien des Boeckschen Lupoids. Beitrag zur Frage der tuberkulösen Ätiologie dieser Dermatose.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 131, 33 (1921)

170.) L a n g h a n s, Th.
Virchow's Arch. path. Anat. 42, 382 (1868)
zit. nach Zettergren, L. (1954)

171.) L a r s s o n, L.
Acta radiol. 36, 361 (1951)
zit. nach Schubert, K., Neuss, O. (1958)

172.) L e b a c q, E.
Etudes cliniques et biologiques concemant la sarcoidose de Besnier-Boeck-Schaumann. Thèse.
Brüssel: Arscia S.A. 4445 (1964)

173.) L e d e r, M.
Katamnestische Untersuchungen bei 13 Fällen von Boeckschem Sarkoid.
Dermatologica Basel 80, 142 (1939)
zit. nach Leitner, St.J. (1942)

174.) L e i d e r, M.
The Kveim test in sarcoidosis. The theory, meaning and practical value of skin tests and reactions in sarcoidosis.
J. invest. Derm. 10, 377 (1948)

175.) - Aspects of the allergy of infection. Analysis and synthesis of some "laws" and other phenomena of the allergy infection.
Quart. Rev. Allergy 5, 350 (1951)

176.) -, S u l z b e r g e r, M.B.
Studies in the allergy of infection.
I. Responses of the skin to BCG-vaccination in various categories of tuberculin sensitivity.
J. invest. Derm. 13, 249 (1949)

177.) L e i t n e r, St.J.
Der Morbus Besnier-Boeck-Schaumann. Chronische epitheloidzellige Retikuloendotheliose sive Granulomatose.
Schwabe, Basel (1942)

178.) - Der Morbus Besnier-Boeck-Schaumann.
Schwabe, Basel (1949)

179.) L e m m i n g, R.
Attempt to analyse tuberculin anergy in Schaumanns disease (Boecks sarcoid) and uveoparotid fever by means of BCG-vaccination.
Acta med. scand. 103, 400 (1940)

180.) - Development of Boecks sarcoid at the place in the skin were a BCG-vaccination hat been mede in a case of Schaumanns disease.
Acta med. scand. 110, 151 (1942)

181.) L e n n e r t, K.
Lymphknoten. Diagnostik in Schnitt und Ausstrich. In: Hdb. d. spez. path. Anat. und Hist. I/3, Teil A, Cytologie und Lymphadenitis.
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1961)

182.) - Pathologie der Halslymphknoten.
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, S. 30 (1964)

183.) L e s n e, F.S., C o u t e l a, L e v e s q u e, J.
Bull. Soc. med. Hôp. Paris 9, (1938)
zit. nach Schubert, K. Neuss, O. (1958)

184.) L e t t e r e r, E.
Allgemeine Pathologie der Tuberkulose, ihre Erkennung und Behandlung.
Stuttgart: Enke (1959)

185.) L e v i n, N.
J. nerv. Dis. 81, 176 (1935)
zit. nach Schubert, K. Neuss, O. (1958)

186.) L e w a n d o w s k y, F.
Zur Kenntnis der Boeckschen Sarkoide.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 135, 287 (1921)

187.) L i c h a r e w
Mschr. prakt. Derm. 46, 89 (1908)
zit. nach Schubert, K., Neuss, O. (1958)

188.) L i n d a u, H., L ö w e g r e n, A.
Benign lymphogranuloma (Schaumann's disease) and the eye.
Acta med. scand. 105, 242 (1940)

189.) L i n z b a c h, A.J.
Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums einschliesslich der Hyperthrophie und Riesenzellen.
In: Hdb. allg. Path., Bd. 6, S. 180
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer (1955)

190.) L i v i n g s t o n, G.
J. Laryng. 70, 426 (1956)
zit. nach Kämpfer, R. (1964)

191.) L ö f f l e r, W.
Helvet. med. Acta 4, 747 (1937)

192.) -, B e h r e n s, W.jr.
Morbus Boeck.
In: Hdb. inn. Med. Bd. IV/3, 502
Springer, Göttingen-Heidelberg (1956)

193.) L ö f g r e n, S.
Das bilaterale Hiluslymphdrüsensyndrom (BHL) als Anfangsstadium der Sarkoidose. Klinische und pathogenetische Bemerkungen.
Beitr. Klin. Tuberk. 114, 75 (1955)

194.) - The Concept of Sarcoidosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 84 (Supp. 5) 17 (1961)

195.) - Die Sarkoidose und ihre Beziehungen zur Tuberkulose.
Selected Papers (den Haag) 8, 11 (1964)
zit. in Prax. Pneumol. 19, 509 (1965)

196.) -, L u n d b ä c k, H.
Isolation of a virus from six cases of sarcoidosis (Lymphogranulomatosis benigna Schaumann).
Acta med. scand. 138, 71 (1950)

197.) L o m h o l t, S.
Sur les lesions muqueuses dans les Sarcoids.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 41, 1142 (1934)

198.) - Sarcoid (Boeck) oder Lymphogranulomatosis benigna (Schaumann)
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 18, 131 (1937)

199.) L o n g c o p e, W.T. F r e i m a n n, D.G.
A study of sarcoidosis, based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from the John Hopkins-Hospital and Massachusetts General Hospital.
Medicine (Baltimore) 31, 1 (1952)

200.) M a g n u s s o n, B.
The effect of sarcoidosis sera in the tuberculin response.
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 36, Supp. 35 (1956)

201.) M a l o n e y, E.R., C o m b e s, F.C.
Darier-Roussy's sarcoid. With special reference to its tuberculous etiology.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 33, 709 (1936)

202.) M a n d e l, L., B a u r m a s h, H.
Differentiation of submaxillary lymphadenopathy and submaxillary salivary gland pathology.
Oral Surg. 15, 3 (1962)

203.) M a n d i, L.
Vortrag in Magdeburg am 6.5.1964
zit. nach Wurm, Reindell und Doll (1965)

204.) M a n k i e w i c z, E.
On the etiology of Sarcoidosis.
J. Canad. Med. Ass. 88, 593 (1963)

205.) -, van W a l b e e k, M.
Mycobacteriophages. Their role in tuberculosis and sarcoidosis.
Arch. environm. Hlth. 5, 122 (1962)

206.) M a r c h a n d, F.
Die örtlichen reaktiven Vorgänge (Lehre von der Entzündung).
Hdb. der allg. Path. von Krehl-Marchand, Bd. 4 S. 1, (1924)

207.) M a r t e n s t e i n, H.
Wirkung des Serums von Sarkoid-Boeck- und Lupus-pernio-Kranken auf Tuberkulin.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 136, 317 (1921)

208.) - Sarkoid Boeck und Lupus pernio.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 147, 70 (1924)

209.) M a y o c k, R.L., B e r t r a n d, P.,
M o r r i s o n, C.E., S c o t t, J.H.
Manifestations of Sarcoidosis. Analysis of 145 Patients with a Review of Nine Series. Selected from the Literature.
Amer. J. Med. XXXV, 67 (1963)

210.) Mc B r i d e, J.
J. Neurol. 66, 242 (1923)
zit. nach Schubert, K., Neuss, O. (1958)

211.) Mc G o v e r n, J.P., M e r r i t t, D.H.
Sarcoidosis in childhood.
Advanc. Pediat. 8, 97 (1956)

212.) M e l m o n, K.L., G o l d b e r g, J.S.
Sarcoidosis with Bilateral Exophthalmus as the Initial Symptom.
Amer. J. Med. XXXIII, 158 (1962)

213.) M e s t w e r d t, H.
Elektronenmikroskopische und histologisch-histochemische Untersuchungen zur cytologischen Bewertung und Formalgenese spontaner und experimenteller Epitheloidzellgranulome.
Inaug.-Diss., Hamburg (1964)

214.) M o h r, H.-J.
Pathologie der Sarkoidose (Morbus Boeck)
In: Hoppe, R.: Sarkoidose. Bericht über Tagg. der Rhein. westf. Tuberk.-Vereing. in Düsseldorf am 14. März 1964, Sttgt. Schattauer (1965) S. 1

215.) M o r o s o f f, N.W.
Zur Frage der gutartigen sarkoiden Neubildungen vom Typus Boeck.
Arch. Derm. Syph.(Berl.) 94, 459 (1908)

216.) M o r s e, St.J., C o h n, Z.A., H i r s c h, J.G., S c h a e d l e r, R.W.
The Treatment of Sarcoidosis with Chloroquine.
Amer. J. Med. XXX 779 (1961)

217.) M o y e r, A c k e r m a n n,
Ann. Rev. Tuberk. 61, 5299 (1950)
zit. nach Kämpfer, R. (1964)

218.) M ü l l e r, W., W u r m, K. R e i n d e l l, H.
Tuberkulose-Antikörper beim Morbus Boeck.
Beitr. Klin. Tuberk. 118, 229 (1958)

219.) M y l i u s, K., S c h ü r m a n n, P.
Universelle, sklerosierende, tuberkulöse, großzellige Hyperplasie, eine besondere Form atypischer Tuberkulose.
Beitr. Klin. Tuberk. 73, 166 (1930)

220.) N a e g e l e, E., M e y h ö f e r, W.
Über den Verlauf des Morbus Boeck an der Haut und an den Lungen unter der Kortikosteroid-Therapie.
Münch. Med. Wschr. II, 1678 (1960)

221.) N e l s o n, C.T., S c h w i m m e r, B.
The specifity of the Kveim-reaction.
J. invest. Derm. 28, 55 (1957)

222.) N e u s s, O.
Familiäres und epidemisches Vorkommen von Retikuloendotheliosen mit besonderer Berücksichtigung von Morbus Besnier-Boeck-Schaumann.
Medizinische 1407 (1955)

223.) N i c k e r s o n, D.A.
Boeck's sarcoid.
Arch. Path. 24, 19 (1937)

224.) N i c o l a s, J., P e t o r a u d, Ch.
D u b o i s, P.
Eruption secondaire á élèmentes sarcoidaux et lymphomateux.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 41, 1409 (1934)

225.) N i t t e r, L.
Changes in the chest reontgenogram in Boeck's sarcoid of the lungs.
Acta radiol. (Stockh.) Supp. 105 (1953)

226.) N o u, E.
Sarkoidose mit Schädelbeteiligung.
Acta tuberc. scand. 45, 147 (1965)

227.) Ö d e g a a r d, K.
Middlebrook's reaction in Boeck's sarcoid, lupus vulgaris and erythematodes.
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 33, 181 (1953)

228.) O e g e r, O.
Beobachtungen zum Morbus Boeck.
Beitr. Klin. Tuberk. 125, 241 (1962)

229.) O p p e n h e i m, M.
Lupoidähnliche Hauterkrankungen nach subkutanen Injektionen.
Derm. Wschr. 57, 1289 (1913)

230.) - Subkutane Lupoide nach subkutanen Injektionen.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 119, 120 (1914)

231.) O p s a h l, R.
Un tuberculome benin-vraiseblablement identique au lymphogranulome benin de Schaumann - causant la stenose bronchiale.
Acta med. scand. 99, 511 (1939)

232.) - A typical tuberculosis. Boeck's sarcoid.
Acta med. scand. 113, 267 (1943)

233.) P a s i n i, A.
Linfogranulomatosi benigna tuberculoide (Schaumann) Senza manifestationi cutanee.
Atti. Soc. ital. Derm. Sif. 1, 1129 (1939)
zit. nach Leitner, St.J. (1942)

234.) P a u t r i e r, L.M.
Sarcoides et syphilis.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 344 (1914)

235.) - Comment se doit se poser la question des sarcoides.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 41, 1002, (1934)

236.) - Léprome a histologie de sarcoide dermique.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 41, 1284 (1934)

237.) - La maladié de Besnier-Boeck-Schaumann. Une nouvelle grande Réticulo-Endothéliose.
Paris (1940) Masson

238.) - Sarcoidosis.
Brit. J. Tuberc. 42, 1 (1948)

239.) P f e i f f e r, K.
Über die Boecksche Erkrankung der Kopfspeicheldrüsen, zugleich ein Beitrag zur Analyse des Mikulcz-Syndroms.
Radiol. 3, 165 (1963)

240.) P e l l n i t z, D.
Boecksches Sarkoid.
Tag.Ber. (wiss. Sitzg. Berl. HNO-Ärzte, HNO-Klinik, Fr. Univ. Berl.)
zit. in HNO (Berl.) 2, 398 (1951)

241.) P i n k e r t o n, H., I v e r s o n, L.
Arch. intern. Med. 90, 456 (1952)
zit. nach Aplas (1965)

242.) P i n n e r, M.
Non-caseting tuberculosis. An analysis of the literature.
Amer. Rev. Tuberc. 37, 690 (1938)

243.) P o e, D.J.
Sarcoidosis of the jaw. A new disease of the mandible.
Amer. J. Orthodont. and Oral Surg. (Oral. Surg. Sect.) 29, 52 (1943)

244.) - New diagnostic procedure for Boeck's sarcoid. A preliminary report.
Arch. Otolaryng. 47, 818 (1948)

245.) P r u v o s t, P., H a u t e f e u l l e, E, C a n e t t i, et.al.
Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann et tuberculose.
Arch. med.-chir. Appar. resp. 14, 405 (1941)

246.) P u t k o n n e n, T.
Über die Intrakutan-Reaktion von Kveim (Kveim-Reaktion) bei Lymphogranulomatosis benigna.
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 23, Supp. X (1943)

247.) Q u i n n, E., B u n c h, D.G., Y a g l e, E.M.
The mumps skin test and complement fixation test as a diagnostic aid in sarcoidosis.
J. invest. Derm. 24, 595 (1955)

248.) Q u i n q u a u d
zit. nach Zettergren, L. (1954)

249.) R a b e l l o, jr.
Données nouvelles pour l'interprétation de l'affection de Besnier-Boeck. Rôle de la lèpre.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 7, 571 (1936)

250.) R a c k o v, H.L., T a y l o r, J.S.
Sarcoidosis. Consideration of Clinical and Histologic Criteria, Differentiating Sarcoidosis from Tuberculosis.
J. Lab. u. Clin. Med. 27, 1284 (1942)

251.) R a m e l, E.
Sarcoides de nature syphilitique du type Boeck, et lupus pernio chez conjoints.
Schweiz. med. Wschr. 57, 47 (1927)

252.) R a s m u s s e n, P., C a u l f i e l d, J.B.
The ultrastructure of Schaumann bodies in the golden hamster.
Lab. invest. 9, 330 (1960)

253.) R e f v e m, O.
The Pathogenesis of Boeck's disease. (Sarcoidosis).
Acta med. Scand. 149, Supp. 294 (1954)

254.) R e h r m a n n, A.
Die Klinik der Tumoren, der Kiefer und der umgebenden Weichteile.
Zahn-, Mund- und Kieferkrankh., III/ 2,
2. 928 - Urban und Schwarzenberg, Berlin-München-Wien. (1959)

255.) R e i s, V., R o t h f e l d, J.
Tuberkuloide der Sehnerven als Komplikation von Hautsarkoiden vom Typus Darier-Roussy.
Albrecht von Gräfes Arch. Ophthal. 126, 357 (1931)

256.) R e i s n e r, D.
Boeck's sarcoid and systemic sarcoidosis.
Amer. Rev. Tuberc. 49, 289 + 437 (1944)

257.) R e y n, A.
8. Kongr. Derm. Kopenhagen, 1217 (1930)
zit. nach Schubert, K., Neuss, O. (1958)

258.) R i c k e r, W., C l a r k, M.
Sarcoidosis. A clinico-pathological Review of
300 cases, Including 22 Autopsies.
Amer. J. Clin. Path. 19, 725 (1949)

259.) R i e d e r,
Über Kombination von chronischer Osteomylitis
(spina ventosa) mit Lupus pernio.
Fortschr. Röntgenstr. 15, 125 (1910)

260.) R i j s s e l, van Th.G.
De Ziekte van Besnier-Boeck en Bacteriel-Allergische Onstekingsprocessen.
Keminken Zoon, Utrecht (1947)

261.) R i l e y, E.A.
Boeck's sarcoid. A Review Based upon a clinical
Study of 52 cases.
Am. Rev. Tuberc. 62, 231 (1950)
zit. nach Kämpfer, R. (1964)

262.) R i s t, E., B l a n c h y, M. T u c h i l a, J.
Etude clinique et batériologique d'un cas de
maladie des Besnier-Boeck à détermination pulmonaires
Ann. Med. 41, 169 (1937)

263.) R o b i n s o n, B., P o u n d, A.W.
Sarcoidosis. A study with Report of 30 cases.
Australia 2, 258 (1950)

264.) R o g e r s, T.J., H a s e r i c k, J.R.
Sarcoidosis and the Kveim-reaction.
J. invest. Derm. 23, 389 (1954)

265.) R o s t e n b e r g, A. jr., S z y m a n s k i, Fr.J., B r e b i s, J.B., H ä b e r l e i n, jr., S e n e a r, Fr.
Arch. Derm. 67, 306 (1953)
zit. nach Aplas (1965)

266.) R o t h b a r d, S., D o n n e i e f, A.S., H i t e, K.E.
Practical application of the hemagglutination reaction in tuberculosis.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 74, 72 (1950)

267.) R o t t e r, W.G., L a p p
Pathologische Anatomie des Mundhöhlenbereiches.
Lb. d. ZMK, 1. Bd 813 (1958)

268.) R o u l e t, F.
Die infektiösen "spezifischen" Granuloma.
In: Hdb. allg. Path. Bd. 7, S. 395 (1956)

269.) R u b i n, H.J., K l i n g, D.H.
Boeck's sarcoid of the Nasal Vault.
Am. Otol. (St. Louis) 57, 1083 (1948)

270.) R u f, C.
Besnier-Boeck-Schaumann und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.
HNO 3, 102 (1952)

271.) S a e n z, B., P a l o m i n o, J.C.
Tuberculoid leprosy.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 39, 456 (1939)

272.) S a l v e s e n, H.A.
The sarcoid of Boeck, a disease of importance to international medicine.
Acta med. scand.86, 127 (1935)

273.) S c a d d i n g, J.G.
Mycobacterium tuberculosis in the etiology of sarcoidosis.
Brit. med. J. 1617 (1960)

274.) S c h a l l o c k, G.
Arch. Derm. 198, 567 (1954)
zit. nach Neuss, O. (1955)

275.) S c h a u m a n n, J.
Etude sur le lupus pernio et ses rapports avec les sarcoides et la tuberculose.
Arch. Derm. Syph. (Paris) 6, 357 (1917)

276.) - Le lupus pernio et les sarcoides au point de vue etiologique.
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 3, 679 (1923)

277.) - Sur le lupus pernio. Memoire presente en Nov. 1914 a la Soc. Francaise de Dermatologie et de Syphiligraphie pour le Prix Zambaco.
Norstedt u. Söner (Stockh.) 44 pp (1934)

278.) - Lymphogranulomatosis benigna in the light of prolonged clinical observations and autopsy findings.
Brit. J. Derm. 48, 399 (1936)

279.) S c h m i d, F.
Die klinischen Erscheinungsformen der epitheloid-zelligen Granulomatose im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 98, 489 (1950)

280.) S c h r ö p l, E.
Zur Ätiologie und Pathogenese der Boeckschen Krankheit.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 183, 545 (1943)

281.) - Die Boecksche Krankheit. Ätiologie und Pathogenese.
Med. Mschr. pp 726 (1950)

282.) S c h u b e r t, K., N e u s s, O.
Die Bedeutung des Morbus-Besnier-Boeck-Schaumann für die Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde.
Z. Laryng. Rhinol. 37, 124 (1958)

283.) S c h ü l e, H.
Zur Diagnostik und Therapie der Sarkoidose (Morbus Boeck) im Kiefer-/Gesichtsbereich.
Vortrag 17. Jahrestagung Dtsch. Ges. Kiefer- und Gesichts-Chir. München 1967.
Fortschr. Kiefer- und Gesichtschir. Thieme, Sttgt. (im Druck)

284.) S c h u l z, K.H.
Zur Immunologie der Sarkoidose.
Arch. klin. exp. Derm. 227, Kongreßbericht (1966)

285.) S c h ü r m a n n, H.
Krankheiten der Mundschleimhaut und Lippen.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1958)

286.) -, G r e i t h e r, A., H o r n s t e i n, O.
Krankheiten der Mundschleimhaut und Lippen.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien
S. 317 (1966)

287.) S e e f e l d e r, R.
Arch. Augenheilk. 110, 415 (1937)
zit. nach Zettergren, L. (1954)

288.) S h a f f e r, B., C a h n, M.M., L e v y, E.L.
Sarcoidose apparently cured by quinacrine (Atabrine) hydrochloride.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 67, 640 (1953)

289.) S i e b e n m a n n, F.
Arch. Laryng. Rhinol. (Berl.) 14, 177 (1907)

290.) S i l t z b a c h, L.E.
Current status of the Nickerson-Kveim-reaction.
Amer. Rev. Resp. Dis. 84, Supp. 5, 89 (1961)

291.) - Editorial: The Kveim-Test in Sarcoidosis.
Amer. J. Med. 30, 495 (1961)

292.) - Current Thoughts in the Epidemiology and Etiology of Sarcoidosis.
Amer. J. Med. 39, 361 (1965)

293.) S n a p p e r, J.
Pseudotuberculosis in man. Besnier-Boeck disease, visceral localisations of the sarcoids of Boeck.
Haarlem (1938) de Erven F. Bohn

294.) S ö d e r s t r o m, N.
Two cases of sarcoidosis treated with mepacrine.
Lancet 2, 947 (1960)

295.) S o m m e r, E.
Zur Cortisonbehandlung der pulmonalen Boeckschen Krankheit.
Beitr. Klin. Tuberk. 114, 91 (1955)

296.) S o n e s, M., I s r a e l, H.L.
Altered immunologic reactions in sarcoidosis.
Ann. Intern. Med. 40, 260 (1954)

297.) – Course and prognosis of sarcoidosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 84, 60 (1961)

298.) S t e i g l e d e r, G.K., S i l v a, A. jr.
N e l s o n, C.T.
Histopathology of the Kveim-Test.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 84, 828 (1961)

299.) S t i l l i a n s, A.W.
J. Amer. med. Ass. 77, 1615 (1921)
zit. nach Zettergren, L. (1954)

300.) S t o r c k, H.
Dermatologica Basel 96, 271 (1948)
zit. nach Öger, O. (1962)

301.) S t u b b e, W.
Zur Diagnose und Prognose der Boeck-Besnier-Schaumannschen Erkrankung im Rahmen der Tuberkulose.
Beitr. Klin. Tuberk. 102, 446 (1949)

302.) S t ü m p k e,
Boecksches Sarkoid bei ausgedehnter Allgemeintuberkulose.
Derm.Z. 20, 199 (1913)
zit. nach Leitner, St.J. (1949)

303.) S u l z b e r g e r, M. et al.
Arch. Derm. 69, 522 (1954)
zit. nach Schubert, K., Neuss, O. (1958)

304.) S ü n d e l i n, F.
Granulomatosis benigna (Boecks benignes Miliarlupoid, Schaumanns benigne Lymphogranulomatose u.a.).
Wien. Arch. inn. Med. 27, 437 (1935)

305.) T e i l u m, G.
Allergic hyperglobulinosis and hyalinosis (paramyloidosis) in the reticulo-endothelial system in Boeck's sarcoid and other conditions.
Amer. J. Path. 24, 389 (1948)

306.) T e n n e s o n, M.
Lupus pernio.
Bull. Soc. franc. derm. Syph. 3, 417 (1892)

307.) T h o m a, K.H., G o l d m a n
Oral Pathology.
The C.V. Mosby Comp. (St.Louis) 5. Ausg. (1960)

308.) T h o m a s, C.C.
Sarcoidosis.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 47, 58 (1943)

309.) T h o s t, A.
Mschr. Ohrenheilk. 51, 81 (1917)

310.) T i e c k e, R.W.
Oral Pathology.
Mc.-Graw-Hill, New York, Toronto, Syndey, London (1965)

311.) T i l l g r e n, J.
Diabetes insipidus as a symptom of Schaumann's disease.
Brit. J. Derm. 47, 223 (1935)

312.) T i l l m a n n, H.H.
Sarcoidosis with unsuspected oral manifestations.
Oral Surg. 18, 130 (1964)

313.) -, T a y l o r, R.G., C a r c h i d i, J.E.
Sarcoidosis of the Tongue.
Oral Surg. 21, 190 (1966)

314.) T ö r n e l l, E.
Is sarcoidosis a fungoid disease ?
Acta tuberc. scand. 20, 212 (1946)

315.) - Lymphogranulomatose bénigne et tuberculose.
Poumon, Mars-Avril 109 (1949)

316.) U e h l i n g e r, E.
Die pathologische Anatomie des Morbus Boeck.
Beitr. Klin. Tuberk. 114, 17 (1955)

317.) - Patholog. Anatomie und Klinik des Morbus Boeck (Sarkoidose)
Regensbg. Jb. ärztl. Fortbild. 6, 385 (1957/58)

318.) - The morbid Anatomy of Sarcoidosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 84, 5/Teil 2, 6 (1961)

319.) - The sarcoid tissue reaction. The origin and significance of inclusions bodies. Differential diagnosis with particular delineation from tuberculosis.
Acta med. scand. 176, Supp. 425, 7 (1964)

320.) U l r i c h, K.
Arch. Laryng. Rhinol. (Berl.) 31, 506 (1918)
zit. nach Kämpfer, R. (1964)

321.) U n g e r, L., S c h m u t z l e r, R.
Beitrag zur chronischen epitheloidzelligen Granulomatose unter besonderer Berücksichtigung des Heerfordt- und Mikulicz-Syndroms.
Medizinische 1283 (1957)

322.) U r b a c h, F., S o n e s, M., I s r a e l, H.L.
Passive transfer of tuberculin sensitivity to patients with sarcoidosis.
New Engl. J. Med. 247, 794 (1952)

323.) V o g t, H.
Morbus Besnier-Boeck-Schaumann. Klinische und pathologisch-anatomische Studie.
Basel (1950)

324.) V o l k, R.
Tuberkulose der Haut.
In: Hdb. Haut-, Geschlechtskrankheiten von J. Jadassohn 10,1 Springer (Berlin) (1931)

325.) - Zum Sarkoid Boeck.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 138, 372 (1922)

326.) V o s b e i n, E., B o n n e v i e, P.
Acta dermat.-venereol. 21, 408 (1940)
zit. nach Zettergren, L. (1954)

327.) W a k a b a y a s h i, T.
Virchow's Arch. path. Anat. 204, 421 (1911)
zit. nach Zettergren, L. (1954)

328.) W a l d e n s t r ö m, J.
Über gutartige, universelle, tuberkuloide Granulome mit besonderer Berücksichtigung der Uveoparotitis.
Zbl. ges. Tuberk.Forsch. 45, 299 (1937)

329.) W a r f v i n g e, L.E.
Boeck's sarcoid, experimentally produced by virulent, human tubercle bacilli in a case of Schaumann's disease.
Acta med. scand. 114, 259 (1943)

330.) - Lymphogranulomatosis benigna und Tuberkulose.
Acta tuberc. scand. 19, 195 (1945)

331.) - Über eine von abgetöteten Tuberkelbazillen hervorgerufene Hautreaktion bei Lymphogranulomatosis benigna.
Acta tuberc. scand. 19, 126 (1945)

332.) W ä t j e n, J.
Über Gefäßveränderungen beim Morbus Boeck.
Zbl. Path. 89, 446 (1952)

333.) W e g e m e r, E.
Die atypische torpid verlaufende Tuberkulose.
Klinischer Beitrag.
Beitr. Z. Tuberk. 84, 267 (1940)
zit. nach Leitner, St.J. (1942)

334.) W e l l s, A.Q., W y l i e, J.A.H.
A tuberkulin-neutralizing factor in the serum
of patiens with sarcoidosis.
Lancet I, 439 (1949)

335.) W e r n e r, F.
Übergang einer ansteckenden Lungentuberkulose in
eine atypische Form (Morbus Boeck). Zur tuber-
kulösen Genese der Sarkoidose.
Beitr.Klin. Tuberk. 126, 542 (1962)

336.) W e s e n e r,
zit. nach Kyrle, J. (1921)

337.) W i l l i a m s, R.H., N i c k e r s o n, D.A.
Skin reactions in sarcoid.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 33, 403 (1935)

338.) W i t h, T.
Über die gutartige Lymphogranulomatosis (Bes-
nier-Boeck-Schaumann, Jünglings Krankheit) mit
besonderem Hinblick auf ihre Beziehung zur
Tuberkulose und Febris uveoparotidea.
Nord. med. T. 12, 1787 (1936)

339.) -, H e l w e g - L a r s e n, P.
A case of benign lymphogranulomatosis (sarcoid Boeck-Schaumann) of the lymph glands, tonsils and salivary glands without any demonstrable affection of the skin, mucous membranes or osseous system. Complication with pulmonary tuberculosis (primary)?
Acta med. scand. 95, 92 (1938)

340.) W u r m, K.
Die Boecksche Krankheit (Sarkoidose). Ätiologie Klinik, Therapie.
Beitr. Klin. Mbl. Augenheilk. (1957)

341.) - Untersuchungen über das Tuberkulinverhalten bei Sarkoidose.
Beitr. Klin.Tuberk. 127, 195 (1963)

342.) -, R e i n d e l l, H.
Klin. Wschr. 1019 (1954)
zit. nach Wurm, K., Reindell, H., Doll, E. (1965)

343.) -, R e i n d e l,l, H.
Dtsch. med. Wschr. 155, 1292 (1955)
zit. nach Wurm, K., Reindell, H., Doll, E. (1965)

344.) -, R e i n d e l l, H., D o l l, E.
Klinik und Ätiologie der Sarkoidose (Morbus Boeck). in: Hoppe, R.: Sarkoidose. Bericht über Tagg. der Rhein. westf. Tuberk.-Vereing. in Düsseldorf am 14. März 1964, Sttgt. Schattauer (1965)

345.) Z e t t e r g r e n, L.
Lymphogranulomatosis Benigna. A Clinical Histopathological Study of its Relation to Tuberculosis.
Almgvist und Wiksells (Uppsala) (1954)

346.) Z i e l e r, K.
Über den sog. Lupus pernio (granuloma pernio) (Erythema pernio) und seine Beziehungen zur Tuberkulose.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 94, 99 (1909)

347.) - Arch. Derm. Syph. (Berl.) 119, 127 (1914)

348.) - Derm. Wschr. 108, 396 (1939)
zit. nach Kalkoff, K.W. (1955)

349.) Z i p p e l, R.
Klinischer und histopathologischer Beitrag zum Melkerson-Rosenthal-Syndrom.
Z. Laryng. Rhinol. 40, 897 (1961)

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. Schüle für die Überlassung des Themas und die im Laufe der Arbeit in reichem Maße erteilten Anregungen und Ratschläge meinen ganz besonderen Dank aussprechen.

L E B E N S L A U F

Am 13. Juli 194o wurde ich, Heinz Alfred H e r o l d , als Sohn des Dentisten Friedrich Herold und seiner Ehefrau Hedwig, geb.Lanzinger, in Nürnberg geboren.
In Nürnberg besuchte ich von 1946 - 195o die Volksschule und von 195o - 1959 die Dürer-Oberrealschule. Nach dem Abitur am 15.7.1959 studierte ich Medizin und Zahnmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg.

An der Universität Erlangen-Nürnberg bestand ich die ärztliche Prüfung am 16.9.1965 mit "sehr gut", die zahnärztliche Prüfung am 16.12.1965 mit "gut".

Die zahnärztliche Approbation erhielt ich am 31.12.1965.

Vom 1.1.1966 bis 31.1o.1966 war ich als Medizinal-Assistent und vom 1.11.1966 bis heute bin ich als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an der Kieferklinik der Universität Erlangen-Nürnberg tätig.

Ich bin verheiratet und Vater eines Sohnes.

Offsetdruck - Fotodruck
Josef Hogl
8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck - Fotodruck
- J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 -